

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**MORFINVÁZ C GYŰRŰJÉBEN MÓDOSÍTOTT
VEGYÜLETEK SZINTÉZISE**

HOSZTAFI SÁNDOR



SEMMELWEIS EGYETEM GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR

GYÓGYSZERÉSZI KÉMIAI INTÉZET

BUDAPEST

2020

1. Bevezetés

Az opioid fájdalomcsillapító hatású vegyületek elsősorban az opioid receptorokon keresztül fejtik ki a farmakológiai hatásukat a központi idegrendszerben. Ezek a μ a κ és a δ opioid receptorok, mindhárom receptor közvetíti a fájdalomcsillapító hatást vagy analgeziát. Ugyanakkor kiderült, hogy a morfin fájdalomcsillapító hatása és az ezt kísérő mellékhatások egyformán a μ receptor és a morfin kölcsönhatásakor jönnek létre. Ezért a μ opioid receptor karakterizálása esszenciális a morfin fájdalomcsillapító hatásmechanizmusának és az addikciós potenciál a megértésében. A három opioid receptor eltérő szerkezete miatt szükséges az egyes receptorokon szelektív agonisták és antagonisták előállítása, melyek hasznos farmakológiai eszközök a kérdéses receptorok vizsgálatakor. Ezek az eredmények lehetővé teszik a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás összefüggéseinek az analízisét és jelentősen hozzájárulnak a gyógyszertervezési folyamatokhoz. Az opioid receptorok szelektív agonistáit és antagonistáit célszerű radioaktív izotópokkal jelölni, mivel a radioaktív jelzett vegyületek segítségével in vitro mérések során meghatározható a biológiai hatáserősség illetve ezekkel a vegyületekkel tanulmányozhatók a farmakokinetikai tulajdonságok, elsősorban a metabolizmus és a disztribúció. Saját munkám során arra törekedtem, hogy olyan morfin vázas prekursorokat állítsak elő, melyek lehetővé teszik a radioaktív trícium beépítését a bizonyítottan receptor szelektív ligandumokba.

A morfin vázon tanulmányozott reakciók napjainkban is nagy jelentőséggel bírnak, mivel a viszonylag merev, öt királis centrumot tartalmazó alapváz sztereokémiája miatt számos szerves kémiai reakció az egyszerűbb molekulákhoz viszonyítva eltérő hozamokkal, és eltérő szelektivitással játszódik le. Újabb és hatásos molekulák tervezésére számos gyógyszer-tervezési koncepció (drug design) ismert, és ezek alapján a vegyületek farmakológiai profilja módosítható.

A kutatási irányzatok melyek új, várhatóan hatásos morfin származékok szintézisét tűzték ki célul az alábbiakban foglalhatók össze. Mivel az A aromás gyűrű és a szabad fenolos hidroxilcsoport kiemelt jelentőségű az opioid hatás szempontjából az aromás gyűrű szubsztitúciója és a hidroxilcsoport alkilezése egyértelműen farmakológiai aktivitás veszteséggel jár, a morfin váz C gyűrűjében végzett módosítások célszerűek. A C gyűrű átalakításaiban elsősorban a C-5, a C-6 és a C-14 pozícióban végrehajtott szubsztitúciók előnyösek a hatás-szerkezet összefüggések alapján. A C-7 és a C-8 szubsztitúció általában nem eredményez hatásos vegyületeket. A morfin aromás A gyűrűje és a bázikus nitrogén (általában tercier amin, a fiziológiás pH-n protonált (ionizált) formában van jelen) ezek az opioid fájdalomcsillapító hatással rendelkező vegyületek általános jellemzői. Az aromás gyűrű fenolos hidroxilcsoporttal illetve a protonált tercier amin szükséges, de nem elégséges feltétel az opioid aktivitáshoz. Az aromás gyűrű és a kationos nitrogén összekapcsolódik egy etilén-csoporttal amely egy tiramin szerkezeti egységként értelmezhető, és a bázikus nitrogén általában egy piperidin gyűrű alkotórésze. Természetesen a tiramin szerkezeti rész nem elég a szignifikáns farmakológiai hatáshoz, mivel a morfin-váz egy speciális merev elrendeződésben tartalmazza az opioid aktivitáshoz esszenciális szerkezeti elemeket. Az A gyűrű és a bázikus nitrogén szükségszerű komponense valamennyi hatásos μ receptor agonistának, de ez a két szerkezeti sajátosság egyedül nem elégséges a μ opioid aktivitáshoz, további pharmacophor csoportok is szükségesek.

A morfinszármazékokban fellelhető tiramin szerkezeti egység mellett fontos szerepet tulajdonítanak a morfin C-gyűrűjének amelyet szintén az opioid pharmacophor részének tekintenek. A C-6 pozíció emiatt a 4,5-epoximorfinanok körében a legnagyobb mértékben manipulált hely, és a kémiai módosítások egyértelműen befolyásolják a μ opioid receptoron a ligandum kötődést, az analgetikus hatáserősséget (potency) valamint a ligandum hatékonyságát (efficacy) és az opioid receptor és a kapcsolódó G protein jelátviteli folyamatát. Azok a vegyületek melyek a C-6 pozíció funkcionalizálásával nyerhetők jelentősek abból a szempontból, hogy fontos betekintést kapunk a receptor-ligandum kölcsönhatásokról, illetve a biológiai válaszreakció molekuláris mechanizmusáról. Ezáltal nemcsak a fájdalomcsillapító hatás fokozható előnyösen, de a nemkívánatos mellékhatások is csökkenthetők. A morfin váz C-6 helyzetben történő szubsztitúciójával befolyásolható a származékok opioid receptor szelektivitása valamint megfelelő szubsztituensek beépítésével (affinitás jelölők) irreverzibilis hatás érhető el.

2. Célkitűzések

Munkám során elsősorban a C gyűrűben megvalósított reakciókat terveztem mivel a C-6 és a C-14 pozícióban végrehajtott szubsztitúciók előnyösek a hatás-szerkezet összefüggések alapján. A C-6 szubsztituált származékok előállítása során lehetőség nyílt az alkalmazott reakciók mechanizmusának a tanulmányozására.

2.1 A C-6 oxovegyületek funkcionalizálása

2.1a. A C-6 morfinan ketonokból $C=N-X$ szerkezetű vegyületek (szemikarbazonok, tioszemikarbazonok fenilhidrazonok és oximok) előállítását terveztük néhány ismert hasonló szerkezetű vegyület hatástani tulajdonságainak az ismeretében.

2.1b. Heterociklusok kapcsolása a C-gyűrűhöz a C-6 – C-7 pozícióban

A 4,5-epoximorfinan C-6 ketonok Fischer-indol és Piloty pirrol szintézisek alkalmazásával terveztünk új származékokat előállítani. Ebben az esetben a C-gyűrűhöz heterociklusokat kapcsolunk, ami lehetőséget nyújt a ketonok reaktivitásának tanulmányozására. Tekintettel arra, hogy a képződő új származékok a korábbi eredmények alapján az opioid receptoron nagyfokú szelektivitást mutatnak, lehetőség nyílik a vegyületek farmakológiai profiljának és az agonista – antagonistá jellegének tanulmányozására.

2.2 A C gyűrű C-6 szubsztituenseinek módosítása

2.2a Tanulmányoztuk a C-6 hidroxilcsoport észteresítési reakcióit benzooesavval, nikotinsavval és izonikotinsavval. A morfin származékoknál az észterek előállításakor vizsgálni kívántuk az acilezési reakciók regioszelektivitását, figyelembe véve a fenolos hidroxilcsoport és a C-14 terciér alkoholos hidroxilcsoport reaktivitását.

2.2b Tanulmányoztuk az állandó töltéssel rendelkező morfinvázas szulfátészterek előállítási lehetőségeit, különös tekintettel a morfin származékok C-3, C-6 és C-14 helyzetű hidroxilcsoportok reakcióképességére. Ezek a vegyületek az előzetes farmakológiai vizsgálatok alapján korlátozottan jutnak be a központi idegrendszerbe, az opioid aktivitás várhatóan a perifériális opioid receptorokon közvetítődik.

2.2c Irodalmi előzmények alapján a C-14 helyzetben alkoxicsoportot tartalmazó morfin származékok kiemelkedő fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. Célul tűztük ki a 14-metoxi-morfin, a 14-metoxi-kodein, valamint a C-6 szulfátészterének előállítását.

2.2d Célkitűzéseink között szerepelt a morfin két új metabolitjának a szintézise, a morfin-3-glükozidot és a morfin-6-glükozidot kínai kutatók izolálták morfinnal kezelt daganatos betegek vizeletéből. Tervbe vettük a morfin és kodein C-6 glükozidjainak a szintézisét a klasszikus Koenigs-Knorr reakcióval, illetve a flavonoidok körében sikeresen alkalmazott fenolos glükozidok előállítását kívántuk vizsgálni a morfin és dihidromorfin esetében.

2.3. Aminok és amidok előállítása C-6 helyzetben Mitsunobu reakcióval

A Mitsunobu reakció alkalmazásával C-6 amino-szubsztituált morfin és kodeinszármazékok előállítását kívántuk tanulmányozni, illetve az aminocsoport acilezésével új C-6 szubsztituált opioidokat terveztünk farmakológiai vizsgálatokra.

2.4. A C gyűrű (kodein, morfin) átrendeződési reakciói aporphin váz kialakítása

Olyan apokodein és apomorfin származékok szintézisét terveztük, melyek az aporphin váz D gyűrűjében halogén szubsztituenseket tartalmaznak. A szintézis terve szerint a C-1 helyzetben halogén-szubsztituált kodein és morfin származékok savas átrendeződésével juthatunk el a célvegyületekhez, a morfin-apomorfin C-gyűrűben végbemenő átrendeződések.

2.5. Új gyűrűrendszer kialakítása a C gyűrűben Diels – Alder [4+2] cikloaddícióval

A tebainból és egyéb morfinan 6,8-diénekből Diels-Alder reakcióval előállított vegyületek extrém hatásereőségű fájdalomcsillapítókat eredményeznek. Farmakológiai és gyógyszerfejlesztési szempontból fontos vegyületek, mint pl. a diprenorphin, a buprenorphin és az etorphin szintézisének a vizsgálatát terveztük, illetve e vegyületek újabb analogonjainak a szintézisét. Céljaink között szerepelt a tebainból és fenil-vinil ketonból előállított Diels-Alder addukt a nepenthon reakcióinak a tanulmányozása és további új származékok szintézise.

3. Anyagok, vizsgálati módszerek

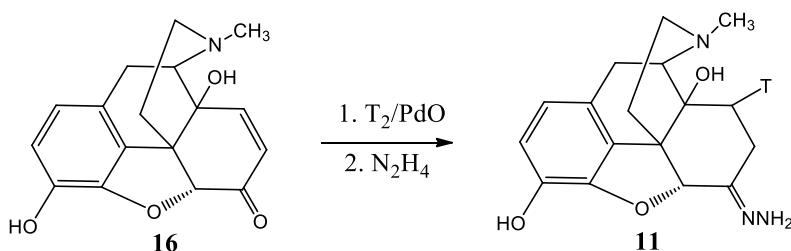
A szintetikus munka során az Alkaloida Vegyészeti Gyár által izolált alkaloidokat (morfin, kodein és tebain) használtam, az egyéb kiindulási vegyületeket, mint például oxikodon, oxymorphon, naloxon és naltrexon az irodalomban publikált eljárásokkal illetve azok módosításaival állítottam elő. Vizsgálataink során a preparatív szerves kémia makro és félmikro technikáit alkalmaztuk, a reakciók követése a vékonyréteg-kromatográfia alkalmazásával történt. A reakcióelegyek szétválasztására és a termékek tisztítására az oszlopkromatográfiát, a preparatív vékonyréteg-kromatográfiát valamint átkristályosítást (sok esetben sóképzést) alkalmaztunk. Az előállított új vegyületek és köztitermékek szerkezetének és tisztaságának a megállapítása az elemanalízis mellett a modern szerkezetvizsgáló módszerekkel történt. Tanulmányoztuk a vegyületek ^1H és ^{13}C spektrumát, valamint a tömegspektrumokkal és a Röntgenkristallográfiás adatokkal is igazoltuk a vegyületek szerkezetét. Az elemanalízist kiegészítendő a legtöbb esetben mértük a vegyületek fajlagos forgatóképességét és tanulmányoztuk a vegyületek CD spektrumait.

A szintetikus munkát a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyár Kémiai Kutatási Osztályán és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében végeztem. A dolgozatban bemutatott új kutatási eredményekkel kapcsolatos farmakológiai vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Farmakológiai Intézetben, az MTA Szegedi Biológiai kutató Központ Biokémiai Intézetben az Opioid kutatócsoport, továbbá a New York City Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Neurokémiai Intézetében és az Innsbrucki Egyetem Gyógyszerkémiai Intézetben végezték. A vegyületek számozása megegyezik az értekezésben használt számozással.

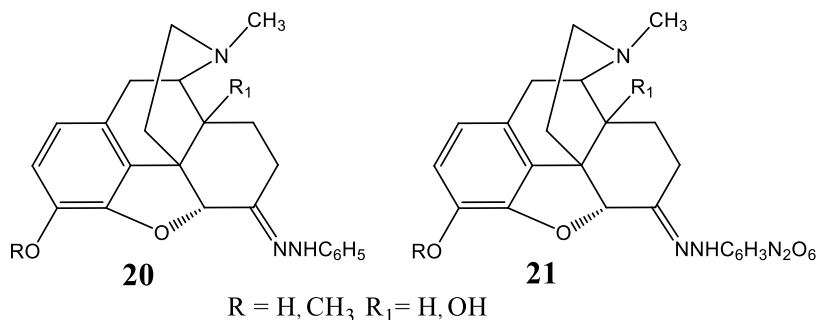
4. Új tudományos eredmények

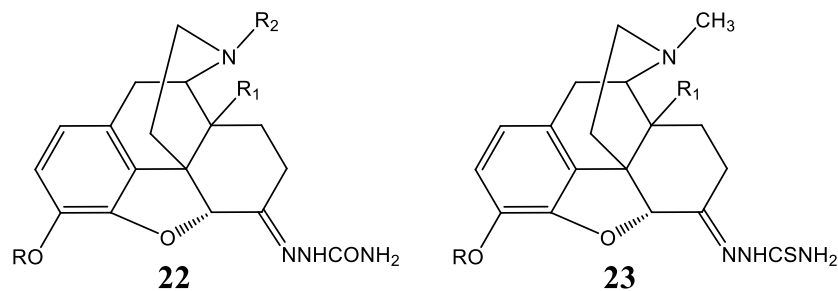
C-6 4,5-epoximorfinan ketonok funkcionálizálása

4.1. Az oxymorphazon (**11**) a 14-hidroxi-5 α -hidromorfinon hidrazonja, az opioid receptorokat irreverzibilis módon jelöli. A ^3H -jelzett oxymorphazont a ^3H -jelzett oxymorphon és feleslegben alkalmazott hidrazin reakciójában nyertük, a specifikus aktivitás 17 Ci/mmol. A nem jelzett és ^3H -jelzett oxymorphazon egyaránt magas affinitással kötődött a μ és κ opioid receptoron patkány agyi membrán preparátumon, a kötődés jellege irreverzibilis [1,2]. A 14-hidroximorfinont (**16**) és az 1-brom-14-hidroximorfinont katalizátor (PdO) jelenlétében reagáltattuk tríciummal, a jelzett oxymorphon specifikus aktivitása 25,5 Ci/mmol és 45 Ci/mmol volt.



4.2. Számos 4,5-epoximorfinan C-6 ketonból hidrazont, ketazint, fenilhidrazont (**20**), 2,4-dinitrofenil hidrazont (**21**), szemikarbazont (**22**) és tioszemikarbazont (**23**) állítottunk elő [3,4]. Ezek a vegyületek közül több nagy jelentőséggel bír az opioid receptorok kutatásában. Az említett szubsztituált hidrazonszármazékok esetén kimutattuk az E - Z geometriai izomerek képződését, és az izomereket az NMR spektrumok analízisével sikerült megkülönböztetni. Részletesen vizsgáltuk az új vegyületeket az opioid receptor kötési teszten, valamint az in vivo farmakológiai hatásukat.

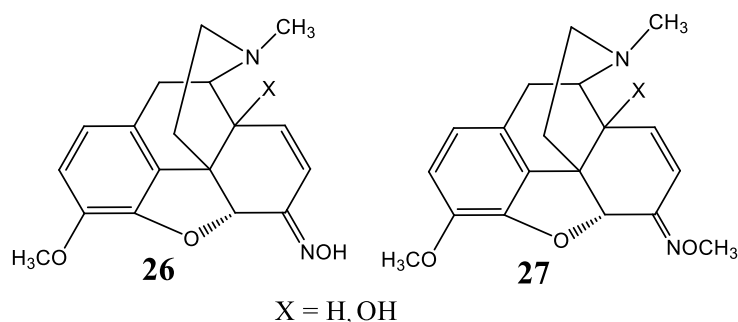




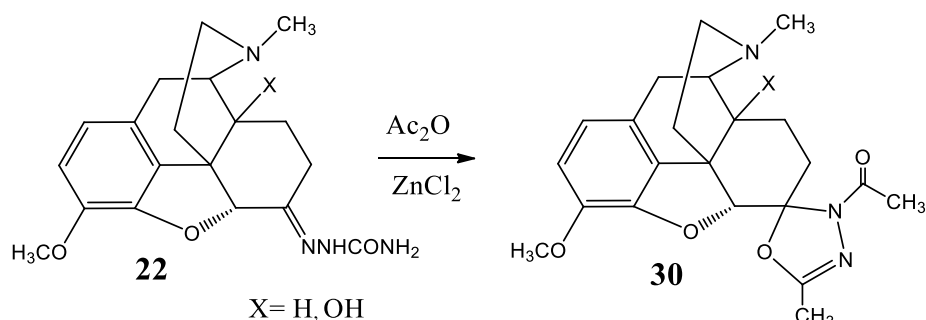
R = H, CH₃ R₁ = H, OH R₂ = CH₃, allil

R = H, CH₃ R₁ = H, OH

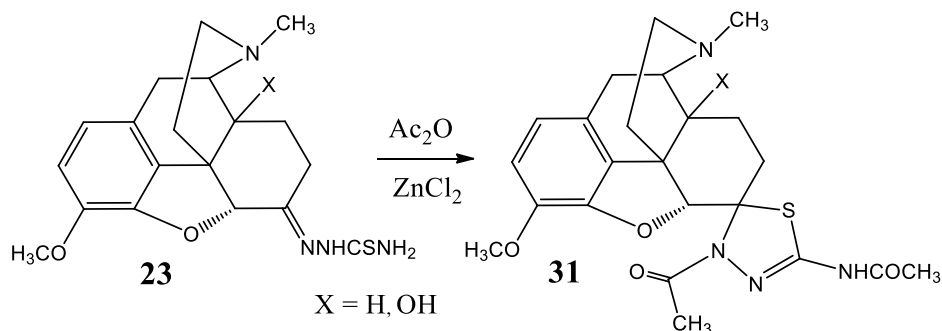
4.3. Az oxymorphon oximja és O-metiloximja az irodalmi adatok alapján hatásos fájdalomcsillapítók, ezért további C-6 oxo morfinan oxim és O-metiloxim előállítását tűztém ki célul. A C-7 – C-8 dihidroszármazékokból képződő oximok és O-metiloximok egységes E geometriai izomerek. Elsőként figyeltük meg a geometriai izomerek [5,6] képződését az α,β -telítetlen kötést tartalmazó kodeinon és 14-hidroxikodeinon oximok és O-metil-oximok (**26**, **27**) képződésekor, és a Z izomerek a dominánsak. Az E-Z izomereket HPLC segítségével sikerült elválasztani, a szerkezeteket az ¹H-NMR spektrumok analízisével igazoltuk.



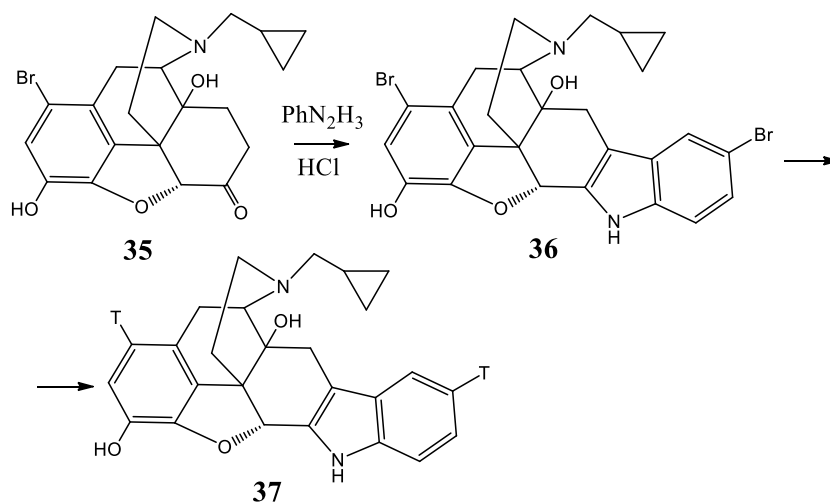
4.4. A dihidrokodeinon szemikarbazon (**22**) és a 14-hidroxidihidrokodeinon szemikarbazon (**22**) reakcióit vizsgálva szobahőmérsékleten ecetsav anhidrid – cink klorid reagenssel CONH₂ csoport vesztéssel a C-6 spiro-oxadiazolin (**30**) szerkezet alakult ki a ciklizációs reakcióban [7]. A spirovegyület szerkezetét elsősorban a ¹³C-NMR spektrumok igazolták.



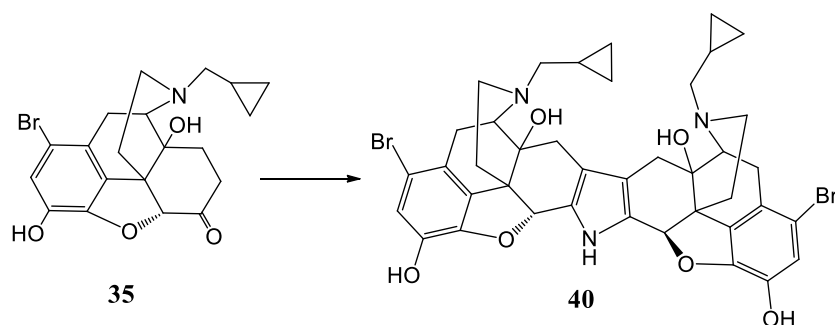
A dihidrokodeinon tioszemikarbazon (**23**) és a 14-hidroxidihidrokodeinon tioszemikarbazon (**23**) hasonló ciklizációs reakciót mutatnak, de a termékek szerkezete eltérő a fentiektől. A képződő C-6 spirovegyületek 2-acetilamino-4-N-acetil-3,4-tiadiazolin (**31**) szerkezettel rendelkeznek [7]. A szerkezet igazolása során itt is a ¹³C-NMR spektrumok analízisével sikerült.



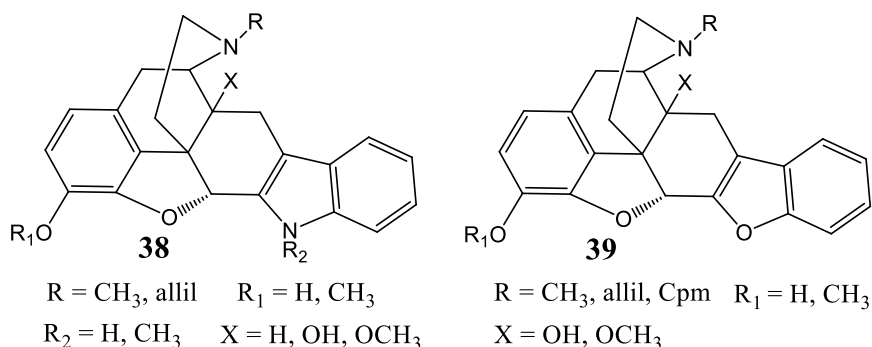
4.5. Közöltük a magas specifikus aktivitású C-1 és C-5' helyzetben tríciummal jelzett szelektív δ opioid antagonistá naltrexon indol (**37**) szintézisét. Az 1-bróm-14-hidroxi-dihidrokodeinonból több lépésben előállítottuk az 1-bróm-naltrexont (**35**) melyet 4-bróm-fenil hidrazinnal reagáltatunk. A Fischer-indol reakcióban 1,5'-dibróm-naltrexon indol (**36**) képződött, melynek a dehalogénezési reakciója tríciummal Pd-bárium szulfát katalizátor és trietil-amin savmegkötő jelenlétében eredményezte a jelzett vegyületet [8].



4.6. Elsőként számoltunk be a κ opioid receptor antagonistá Norbinaltorphine (**41** NORBNI) radioaktív jelöléséről [9]. Kidolgoztunk egy jó hozamot eredményező módszert a vegyület szintézisére, a naltrexon sósavas sóját hidrazin-bisz-hidrokloriddal melegítettük 90 °C-on jégcetben és a NORBNI x 2HCl sója kivált az oldatból. A tríciummal jelzett ligandum előállítása során a kulcsvegyület az 1-bróm-naltrexon (**35**) melynek Piloty reakciójában hidrazin-bisz-hidrokloriddal 1,1'-dibróm-NORBNI x 2HCl (**40**) képződött. A dibróm-NORBNI triciálását dimetil formamidban végeztük, Pd/bárium szulfát katalizátort és savmegkötőként trietil-amint alkalmaztunk. A jelzett NORBNI specifikus radioaktivitása 47,2 Ci/mmol volt. A jelzett vegyület alkalmazásával elvégzett receptorkötési vizsgálatok igazolták az anyag magas affinitását az opioid receptorhoz, illetve a κ opioid receptor szelektivitást.



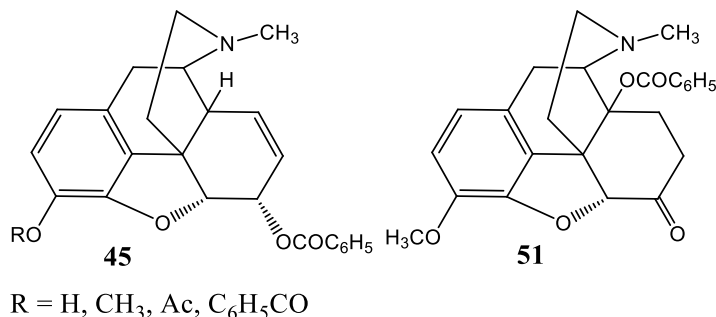
4.7. A farmakológiai és biokémiai vizsgálatokhoz előállítottam a 14-O-metiloxymorphon indolt (**38** R = CH₃ R₁ = H X = OCH₃) és a standard naltrindolt és a naloxon indolt (**38** R = allil, R₁,R₂ = H X = OH), illetve új vegyületeként a dihidrokodeinonból, a dihidromorfinonból és a 14-hidroxydihidrokodeinonból a megfelelő indol-származékokat a Fischer indol szintézissel [10]. Az indolképződés a C-6 morfinan ketonok esetében viszonylag enyhe körülmények között megy végbe, a ketont és a fenil hidrazint sósavas metanolban forralva az indol magas hozammal nyerhető. További új vegyületek a 14-hidroxi-dihidrokodeinon N-Me indol (**38** R = R₁ = R₂ = CH₃ X = OH), a dihidrokodeinon N-Me indol, a dihydromorfinon N-Me indol és a naloxon N-Me indol (**38** R = allil, R₁ = H R₂ = CH₃ X = OH). A morfinan ketonokat ez esetben N-metil-fenilhidrazinnal reagáltattuk. A naltrexon benzofurán (**39** R = Cpm, R₁ = H X = OH) előállításakor naltrexon hidrokloridot és O-fenilhidroxilamin hidrokloridot reagáltattak metánszulfonsav katalízist alkalmazva etanolos oldatban 18 órás forralással. Farmakológiai vizsgálatokhoz előállítottuk [11] a fenti eljárással a 14-O-metiloxymorphon benzofuránt (**39** R = CH₃ X = OCH₃ R₁ = H) a naltrexon benzofuránt a naloxon benzofuránt (**39** R = allil X = OH R₁ = H) az oxymorphon benzofuránt (**39** R = CH₃ X = H R₁ = H) és a 14-hidroxi-dihidrokodeinon benzofuránt (**39** R = CH₃ X = H R₁ = CH₃).



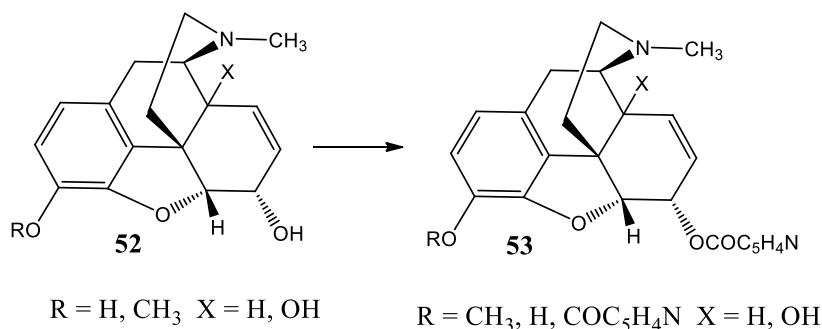
C gyűrűben módosított származékok szintézise C-6 és C-14 szubsztitúció

4.8. A morfin és a kodein észterezésére növeli az anyavegyület lipofil jellegét valamint az észterszármazékokat gyakran alkalmazzák a védőcsoport kémiában. Vizsgáltuk a morfin és származékainak az észterezési reakcióit benzoil kloriddal, szelektív reakciók alkalmazásával a C-3, a C-6 és C-14 hidroxilcsoportok esetében [12]. A fenolos hidroxilcsoportot acetilezéssel védve, a C-6 szekunder alkoholos hidroxilcsoportok jó hozammal benzoilezhetők (**45**) trietil-amin vagy 4-dimetilamino-piridin katalizátor jelenlétében. A fenolos hidroxilcsoport benzoilezhető benzoil kloriddal trietil-amin jelenlétében, vagy a Schotten-Baumann reakcióban feleslegben alkalmazott benzoil kloriddal. A C-14 tercier alkohol benzoilezése megoldható benzoészav anhidriddel (**51**)

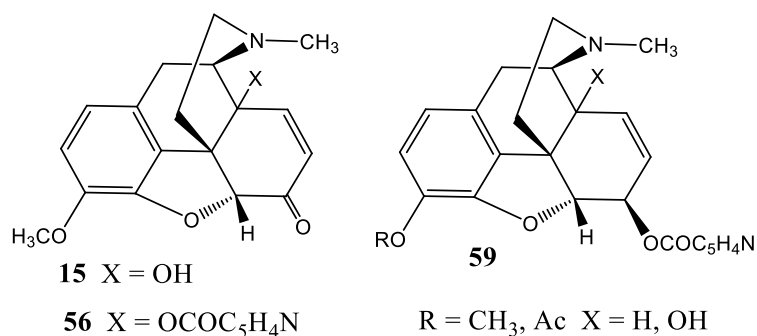
vagy 4-dimetilamino-piridin katalizátor alkalmazásával. Valamennyi vegyületre meghatároztuk a logD értéket fordított fázisú folyadékkromatográfiás módszerrel, a szintetizált benzoátok potenciális prodrugoknak tekinthetők, az anyavegyülethez képest jelentősen megnövekedett lipofilitással. A szintézis során kidolgoztunk egy új módszert nagy tisztaságú dihidromorfin előállítására, a diacetyl morfin katalitikus hidrogénezésével kapott dihidro diacetyl morfint lúgos oldatban hidrolizáltuk.



4.9. A morfin 3,6-bisz-nikotinátja (Nicomorfin) a morfinnal azonos fájdalomcsillapító hatást mutat, de a hatás gyorsabban kezdődik és hosszabb a hatástartam is. A nicomorfin és az aktív metabolit morfin-6-nikotinát egyaránt prodrugként viselkednek. Saját vizsgálataink során a morfin és származékainak nikotinsavas észtereinek az előállítására új módszereket dolgoztunk ki [13]. A C-3 fenolos hidroxilcsoport és a C-6 szekunder alkoholos hidroxilcsoport nikotinsav-klorid hidrokloriddal acilezhető szobahőmérsékleten piridin oldószerben. Ezzel a módszerrel előállítottuk a korábban ismert kodein, dihidrokodein és etilmorfin nikotinsavas észterét (**53**), valamint új vegyületnek számít a dihidromorfin 3,6-bisz-nikotinát és a dihidroetilmorfin és a 14-hidroxikodein C-6 nikotinátja.

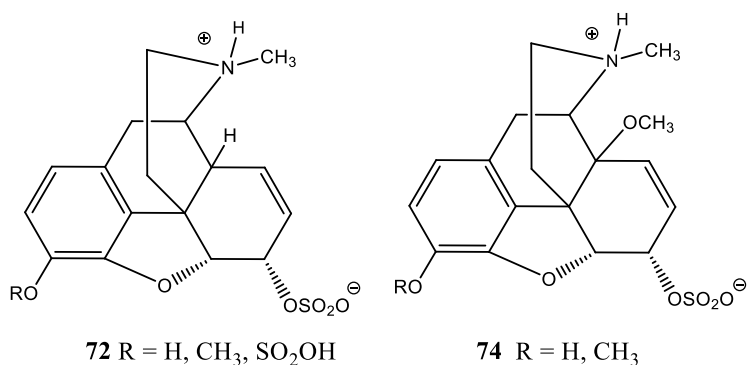


A C-14 hidroxil csoport ilyen reakciókörülményeket alkalmazva nem reagál. A 14-hidroxikodeinon (**15**) 80 °C-on acilezhető nikotinsav kloriddal, trietil-amin jelenlétében 1,2-diklóretán oldószerben (**56**). Vizsgáltuk a nikotinsavas észterek előállítását a Mitsunobu reakcióval, amikor a savkomponens nikotinsav. A kodein a 14-hidroxikodein, valamint a 3-O-acetyl morfin és a 3-O-acetyl-14-hidroximorfin Mitsunobu reakciója (trifenil foszfín – dietil azodikarboxilát) az izokodein a 14-hidroxizokodein a 3-O-acetyl izomorfin és a 3-O-acetyl-14-hidroxizomorfin C-6 nikotinátját (**59**) eredményezte. Tanulmányoztuk az előállított vegyületek fájdalomcsillapító hatását.



Permanens töltéssel rendelkező szulfátészterek szintézise

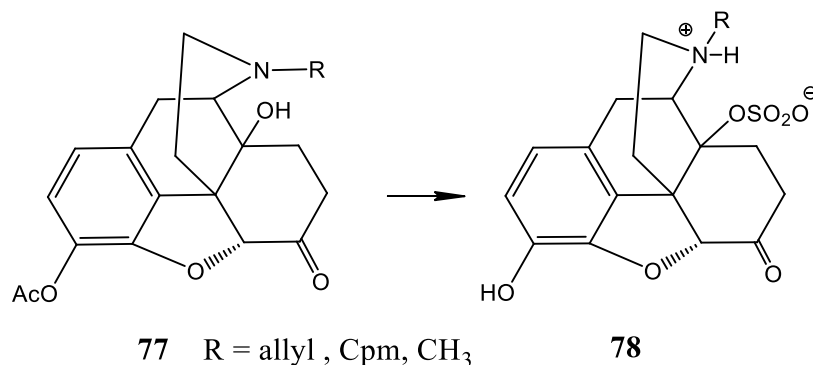
4.10. Ezek a vegyületek permanens töltéssel rendelkeznek, ami a szulfát konjugációval képződő metabolitok gyors és könnyű eliminációját segíti elő. Előállítottuk a morfin- és a kodeinszármazékok szulfát monoésztereinek sorozatát (**72**), valamint a morfin-3,6-*O*-diszulfát és oximorfon-3,14-*O*-diszulfát diésztereket [14]. A monoszulfát-észtereket a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó morfin- és kodein-származékok és feleslegben adott (3 mólekvivalens) piridin-SO₃ komplex reakciójával állítottunk elő vízmentes piridinben, 60 °C-on 3,5 órán keresztül kevertetve. A morfin és a dihidromorfin esetében a C-3 és C-6 hidroxilcsoportokat acetilezéssel védtük a piridin-SO₃ komplexszel történő reakciókban. A védett szulfátészterek acetil-védőcsoportját vizes-metanolos nátrium-hidroxiddal távolítottuk el. A diszulfátokat (**72** R = SO₂OH) tömény kénsavval, diciklohexil karbodiimid jelenlétében szintetizáltuk. Részletesen vizsgáltuk a szulfátészterek NMR spektroszkópiai jellemzőit (¹H és ¹³C) egy és kétdimenziós homo- és heteronukleáris technikát alkalmazva. A kémiai eltolódások és a csatolási állandók elemzése azt mutatta, hogy a poláros és nagy térkitöltésű szulfátészter csoport jelentősen befolyásolja a C-gyűrű konformációt.



A morfin-6-szulfátészter (**72** R= H) parenterális adagolásnál is hatásosabb fájdalomcsillapító, mint a morfin. A vegyület állandó töltéssel rendelkezik, ezért a vér-agy gáton való átjutása korlátozott. Előállítottuk a 14-*O*-metilmorfinból a megfelelő C-6 szulfátésztert (**74** R= H) a fentiekben vázolt eljárással, a fenolos hidroxilcsoportot acetilezéssel védtük [15]. A vegyület hatáserőssége felülmúlja a morfin-6-szulfátészter hatását, kiemelkedő aktivitást mutat a perifériális opioid receptorokon. A kodein-6-szulfátészter előállításával analóg módon nyertük a 14-*O*-metilkodein-6-szulfátésztert (**74** R = CH₃).

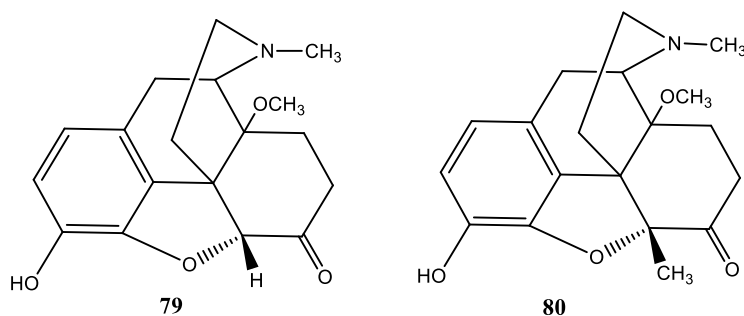
4.11. Vizsgáltuk a C-14 tercier alkoholos hidroxilcsoport észterezését piridin-SO₃ komplex reakciójával. A piridin-SO₃ komplex készségesen reagál morfinszármazékok C-14 tercier hidroxilcsoportjával, szelektivitás nem tapasztalható a szterikusan kevésbé

gátolt C-3, illetve C-6 hidroxilcsoportok javára. 14-Hidroxi-kodeinonból és oxikodonból a C-6 szulfátészterek előállításánál leírt módszerrel megfelelő hozammal elő tudtuk állítani a 14-hidroxi-kodeinon-14-*O*-szulfátot és az oxikodon-14-*O*-szulfátot. A naloxon, a naltrexon és az oxymorphon esetén először a C-3 fenolos hidroxilcsoportokat szelektíven acetileztük (**77**) és a piridin-SO₃-dal történő észterképződés után az acetyl-védőcsoportokat 5%-os vizes metanolos nátrium hidroxiddal hidrolizáltuk [16]. Mivel a naloxon és a naltrexon 14-*O*-szulfátészterei (**78**) ikerionos jellegüknél fogva szintén nem képesek jelentős mértékű membránpenetrációra, viszont mindkét vegyület hatásos antagonisták a perifériális opioid receptorokon.

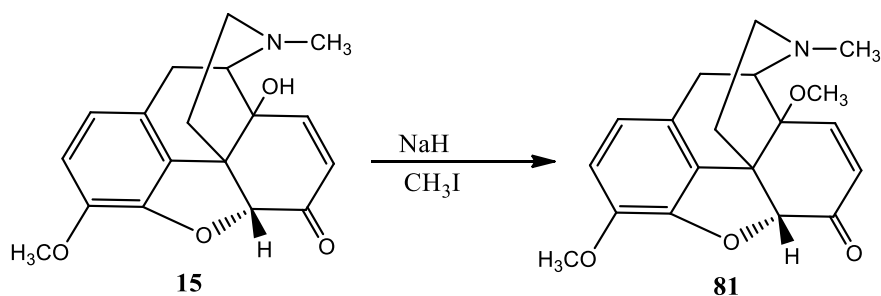


14-*O*-metilmorfin származékok szintézise

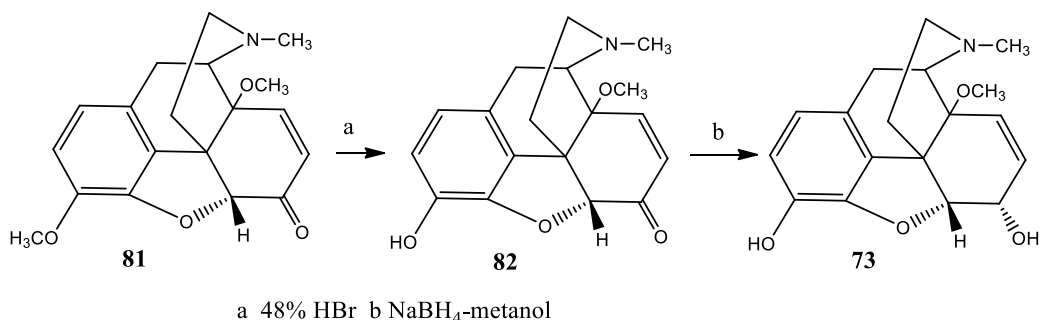
4.12. A 4,5 α -epoximorfinanok C-14-hidroxilcsoportjának az *O*-metilezése extrém hatásos fájdalomcsillapítókat eredményez, említhetjük a 14-*O*-metiloxymorphont (**79**), vagy a 14-*O*-metilmetopont (**80**). Ezek figyelembevételével célul tűztük ki a 14-*O*-metilmorfin szintézisét és farmakológiai vizsgálatát.



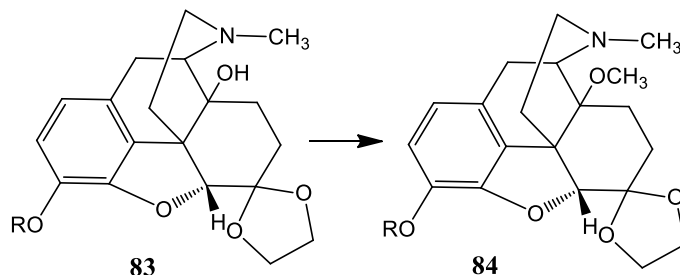
A 14-hidroxi-kodeinont (**15**) dimetil formamidban nátrium hidriddel reagáltattuk majd metil jodiddal *O*-metileztünk. A kapott 14-*O*-metilkodeinont(**81**) nátrium bórhidriddel redukáltuk, 14-*O*-metilkodein képződött. A 14-*O*-metilkodeinont 48 %-os hidrogén bromiddal forralva szelektív C-3 *O*-demetileződés megy végbe és a 14-*O*-metilmorfinon (**82**) keletkezik, melyből redukcióval (NaBH₄) kaptuk a 14-*O*-metilmorfint (**73**) [15].



A 14-O-metil-morfin lényegesen hatásosabb fájdalomcsillapító, mint az anyavegyület.



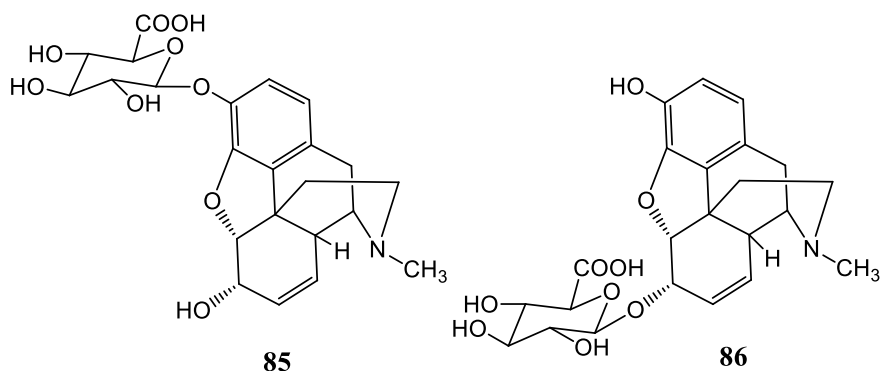
A 14-O-metilkodein és 14-O-metilmorfin reakciója ecetsavanhidriddel 100 °C-on a 6-O-acetil-14-O-metilkodeint és a 3,6-diacetil-14-O-metilmorfint eredményezte.



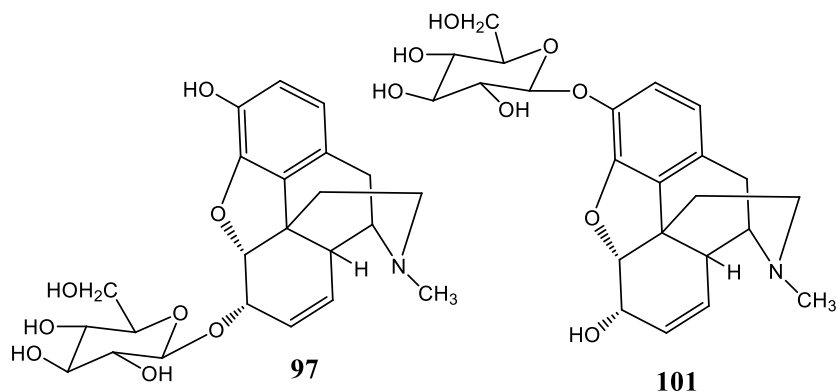
Kidolgoztuk a 14-O-metiloxymorphon (79) és a 14-O-metiloxikodon szintézisét új eljárásokkal. Az oxymorphon esetében először a C-6 oxocsoportból etilén ketált állítottunk elő, majd a C-3 hidroxil csoportot benzilezéssel védtük. Az oxymorphon C-3 benziléter etilén ketált (83 R = benzil) a fent említett reakciókörülmények között O-metileztük (84 R = benzil), majd a védőcsoportokat egy lépésben távolítottuk el, metanolos konc. sósavval forralással. A 14-O-metiloxikodon szintézisére két módszert dolgoztunk ki. Az oxikodon etilén ketál (83 R = CH₃) metilezése után (84 R = CH₃) a ketál védőcsoportot 5%-os sósavval vízfürdőn melegítve nyertük a célvegyületet. Előnyösen alkalmazható kiindulási vegyületként az oxikodon C-6 enoletiléter mely az oxikodon és ortohangyasav etilészter (p-toluol szulfonsav jelenlétében) reakciójában állítható elő, a C-14 hidroxilcsoport metilezése és az enoléter hidrolízise eredményezte a 14-O-metiloxikodont.

Morfinszármazékok C-3 és C-6 glükuronidjainak és glükozidjainak előállítása

4.13. Tanulmányoztam a morfin és a kodein glükuronidjainak az előállítását Koenigs-Knorr reakció alkalmazásával. A 3-O-acetilmorfin vagy kodein és α -bróm-triacetil-glükuronsav metilészter reakciójában ezüst karbonát aktivátor alkalmazásával a védett C-6 glükuronidokat kaptam (**86** morfin-6-glükuronid), ezek hidrolízise lítium hidroxiddal egy lépésben [17] megoldható. Előállítottam a dihidrokodein és a dihidromorfin C-6 glükuronidjait, valamint a védett kodein-6-glükuronid N-demetilezésével és ezt követő hidrolízisével a norkodein-6-glükuronidot. A morfin-3-glükuronid (**85**) és a dihidromorfin-3-glükuronid szintézisére egy új eljárást dolgoztam ki. Az említett glükuronidok szerkezetét részletes NMR vizsgálatokkal igazoltuk.

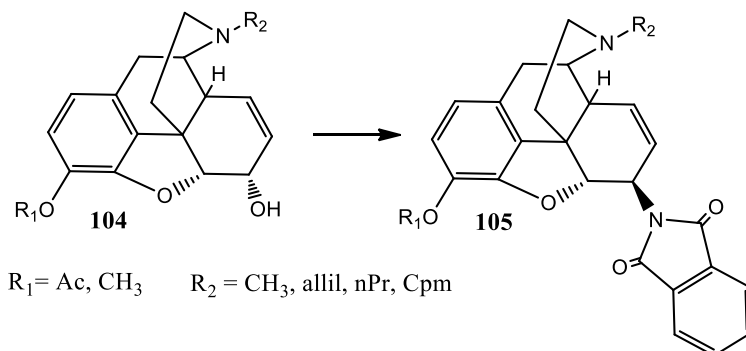


4.14. Kínai kutatók morfinnal kezelt daganatos betegek vizeletéből két új metabolitot izoláltak, a morfin-3-glükozidot (**101**) és a morfin-6-glükozidot (**97**). Megvalósítottam a morfin és kodein glükozidjainak a szintézisét a Koenigs-Knorr reakcióval [17,18] és az előállított vegyületek szerkezetét NMR spektroszkópia alkalmazásával igazoltam. A 3-O-acetilmorfin és a kodeint acetobróm-glükózzal reagáltattam, aktivátorként ezüst-karbonátot használtam. A reakcióban C-6 β -anomer glükozidok tetraacetátjai képződtek. A tetraacetátokat metanolos lítium-hidroxiddal hidrolizáltam. A C-3 glükozidok előállításánál morfin és dihidromorfint reagáltattam lúg jelenlétében acetobróm-glükózzal, a C-3 glükozid tetraacetát köztitermékeket izoláltam majd metanolos lítium-hidroxiddal hidrolizáltam.

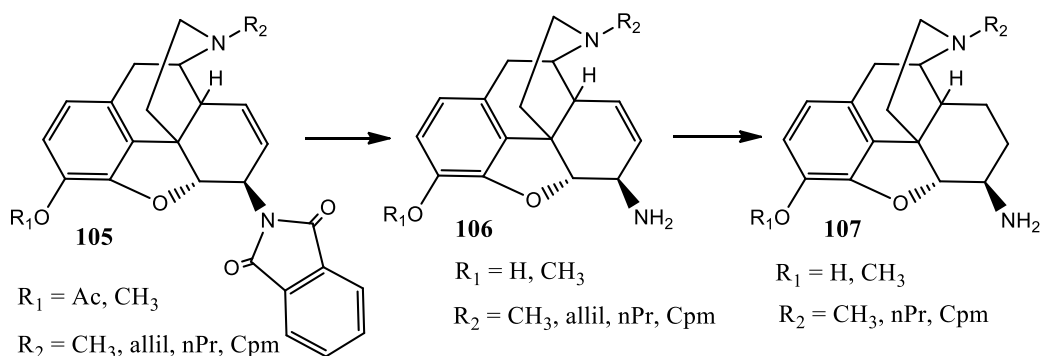


Mitsunobu reakció tanulmányozása morfin vázon

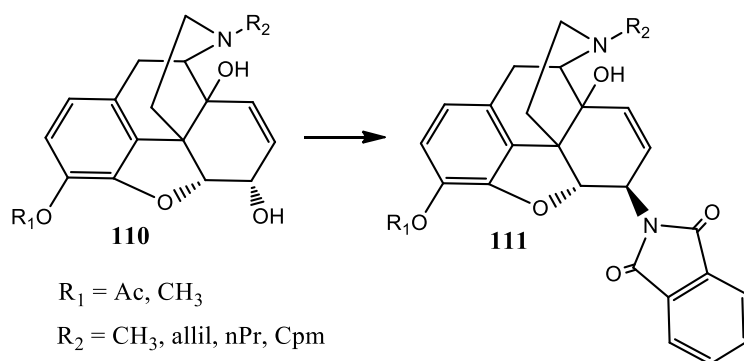
4.15. A Mitsunobu reakcióban (trifenil foszfin – dietil azodikarboxilát) a 3-O-acetilmorfin (**104** $R_1 = \text{Ac}$, $R_2 = \text{CH}_3$) és a kodein (**104** $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$) ftálimiddel és szukcinimiddel sztereospecifikus reakcióban 6 β -ftálimido (**105**) és 6 β -szukcinimido analógokat eredményeztek. A 6 β -ftálimido-származékokból (**105**) hidrazinnal előállíthatók a 6 β -amino-6-dezoximorfin (kodein) vegyületek (**106**), melyek katalitikus hidrogénezése a 7,8-dihidro-6 β -aminokat (**107**) eredményezte. A reakciókat megvalósítottuk N-alkil-normorfin (norkodein) származékokból is [19].



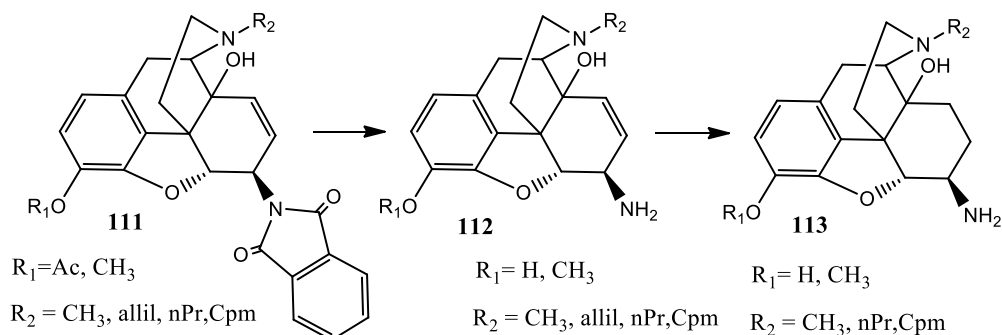
A 6-dezoxi-6 β -aminomorfin (**106** $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{CH}_3$) egy amerikai kutatócsoport vizsgálata szerint alkalmas morfin vázas haptén a heroin ellenes vakcina kifejlesztésében.



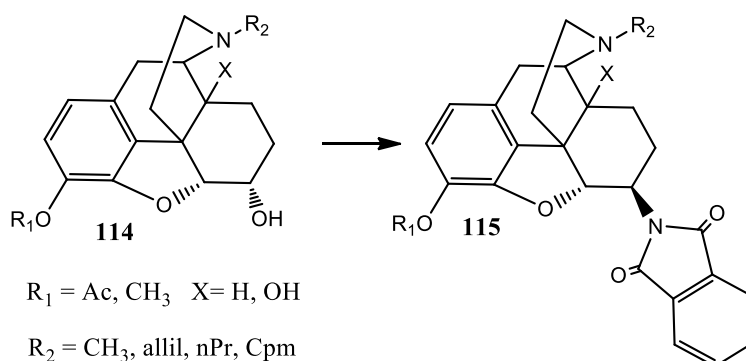
4.16. A Mitsunobu reakcióban ftálimid mint pronukleofil alkalmazásával a14-hidroximorfin és a14-hidroxikodein származékokból (**110**) a 6 β -ftálimido-vegyületeket (**111**) kaptuk inverzióval végbemenő reakcióban. Hidrazinos hasítással előállítottuk a 14-hidroxi-6 β -amino-6-dezoximorfin (kodein) analógokat (**112**), valamint a fenti reakciót elvégeztük az N-alkil-14-hidroxi-normorfin (norkodein) vegyületcsoportban is. A 7,8-kettőskötés katalitikus hidrogénezésével jutottunk el a N-alkil-14-hidroxi-6 β -amino-6-dezoxidihidronormorfin (**113**) (dihidronorkodein) származékokhoz [20].



Eljárásunk a farmakológiai szempontból rendkívüli jelentőségű β -naltrexamin (**113** $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{Cpm}$) új sztereospecifikus szintézisét is jelenti.

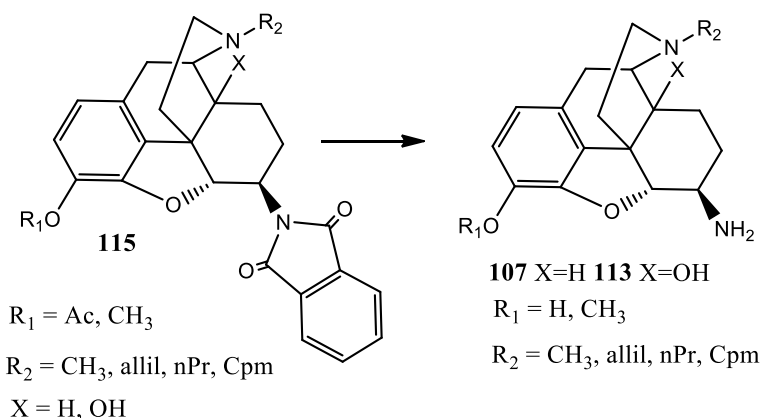


4.17. a) Tanulmányoztuk a Mitsunobu reakció alkalmazásának a lehetőségét a 7,8-dihidromorfin és a 7,8-dihidrokodein vegyületcsoportokban. Amennyiben a savkomponens benzoessav, a 14-hidroxi-dihidrokodein jó hozammal eredményezte a várt 14-hidroxi-dihidroizokodein C-6 benzoátot, míg a dihidrokodein esetén nem tapasztaltunk teljes konverziót. A 14-H származékok esetén viszont a p-nitrobenzoessav alkalmazásával a reakció gyorsan végbement és a hozam is kitűnő volt. Módszerünk a farmakológiai szempontból kiemelkedő hatású neutrális antagonist β -naltrexol új sztereospecifikus szintézise [21].

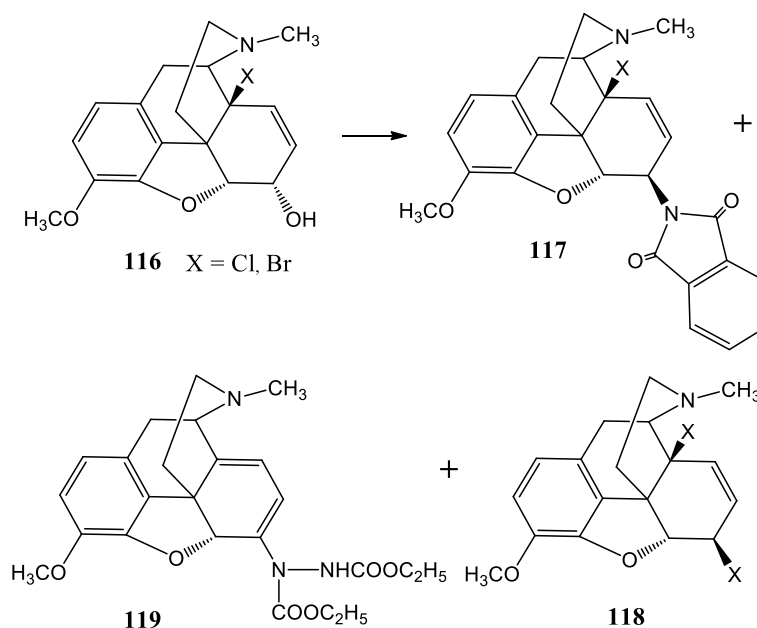


b) A dihidromorfin és dihidrokodein vegyületcsoportban a ftálimid pronukleofil a Mitsunobu reakcióban magas hozamokkal eredményezte a 6 β -ftálimido származékokat (**115**), a 14-H és 14-OH vegyületek reaktivitásban nem tapasztaltunk jelentős különbségeket. A ftálimido vegyületek hidrazinos hasításával itt is megkaptuk 7,8-dihidro-6 β -aminokat (**107** és **113**). Az előállított vegyületek közül kiemeljük a β -naltrexamin (**113**) egy újabb sztereospecifikus szintézisének a kidolgozását [21]. Az α -naltrexolból ftálimiddel Mitsunobu reakcióban előállított vegyület (**115** $R_1 = \text{H}$ $R_2 =$

Cpm) egy japán kutatócsoport vizsgálatai alapján hatásos és szelektív részleges agonista a humán μ opioid receptoron, az opioidokkal kapcsolatos mellékhatásokat nem tapasztaltak.



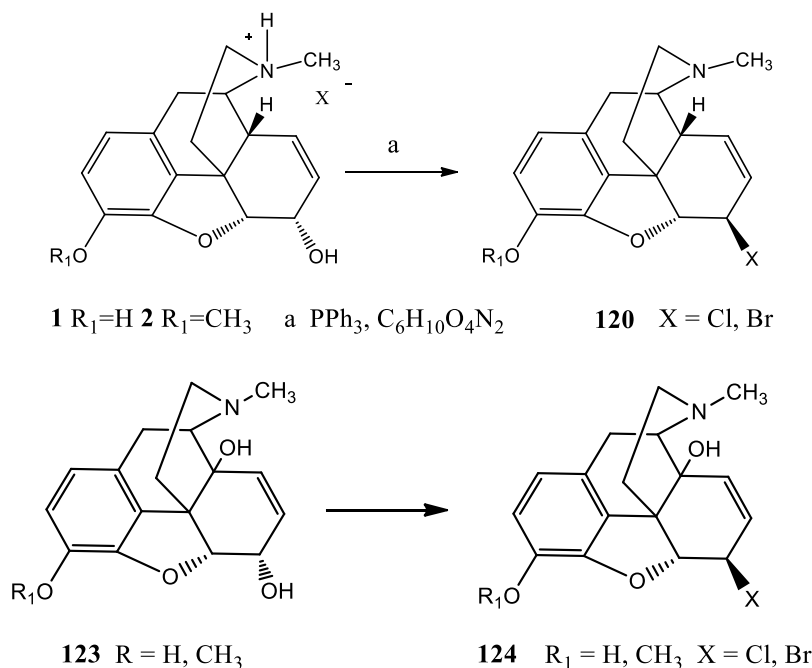
4.18. A kettős allil-rendszert tartalmazó 14-brómkodein és 14-klórkodein (**116**) Mitsunobu reakciója ftálimiddel a C-14 allil halogenidek reaktivitása miatt a várt 6 β -ftálimido-vegyületek (**117**) mellett egy C-6-hidrazinnal szubsztituált Δ 6,7,8,14-szerkezetű diént (**119**) és a 6 β -bróm-14-bróm-6-dezoxi-kodeint (6 β -klór-14-klór-6-dezoxi-kodeint) (**118**) eredményezett. A két melléktermék képződésének a mechanizmusára javaslatot tettünk, a C-6-hidrazino-dién szerkezetét egy metil-vinil ketonnal megvalósított [4 + 2] Diels – Alder reakcióval is igazoltuk [22].



A 14-brómkodein és 14-klórkodein Mitsunobu reakciója difenil-foszforil aziddal inverzióval a 6 β -azidovegyületeket eredményezte alacsony hozamokkal.

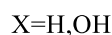
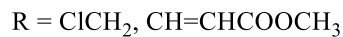
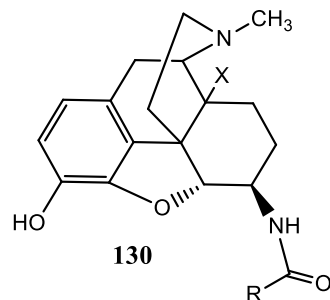
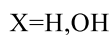
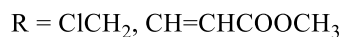
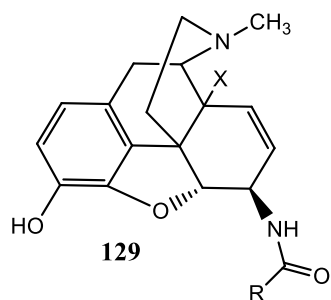
4.19. A fenti reakciókban a 6,14-dihalogén származék képződését úgy értelmeztük, hogy az N-metil tercier amin HX só ($X = \text{Cl, Br}$) reagál savkomponensként. Ezt a feltevést a következő kísérlettel igazoltuk: a kodein vagy a morfin sósavas vagy hidrogén bromidos sóját reagáltattunk toluolban Mitsunobu reagenssel és a 6 β -klór (**120** $X = \text{Cl}$) és a 6 β -bróm-származékokat (**120** $X = \text{Br}$) kaptuk, vagyis a reakció

inverzióval játszódtott le [23]. A kodein reakciója tionil bromiddal vagy kodein tozilészterből lítium bromiddal a 8 β -bróm- Δ 6,7-dezoxikodeint (brómcodid) eredményezi, egy összetett mechanizmus ($S_N2 + S_Ni$) szerint, vagyis a brómcodid a termodinamikai izomer. A **Mitsunobu reakció alkalmazásával sikerült izolálni a kinetikusan kontrollált reakcióterméket**. A továbbiakban a 14-hidroxi-kodein (**123** R=CH₃) és a 14-hidroxi-morfin (**123** R=H) sósavas és hidrogén bromidos sóiból a 6 β -klór és a 6 β -bróm-származékokat (**124**) nyertük amennyiben az említett sókat toluolban szuszpendáltuk és trifenil foszfin – dietil azodikarboxilát reagenssel vittük reakcióba. A fenti reakciókat a megfelelő C-7 – C-8 dihidroszármazékokkal is megvalósítottuk, de itt a reakciók lassabban mentek végbe és a hozamok is jóval alacsonyabbak.

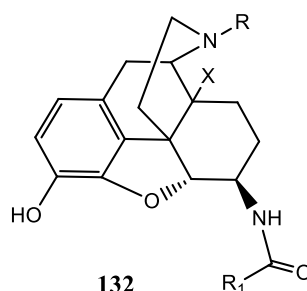
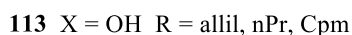
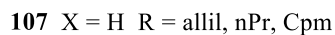
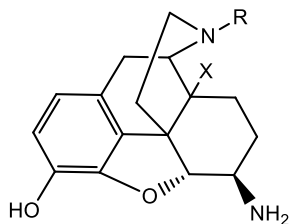
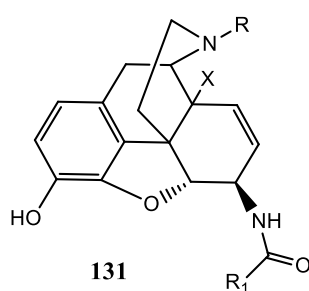
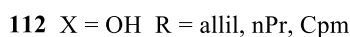
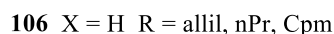
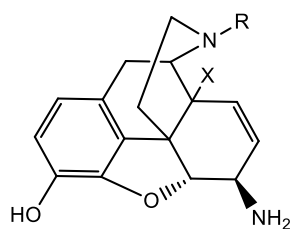


A C-6 acilamino 4,5 α -epoxi-morfinánok előállítása

4.20. Tanulmányoztuk a 6 β -amino-6-dezoxi-morfin (**106**), 6 β -amino-6-dezoxi-dihidromorfin (**107**) a 6 β -amino-6-dezoxi-14-hidroximorfin (**112**) és a 6 β -amino-6-dezoxi-14-hidroxidihidromorfin (**113**) C-6 aminocsoportok N-acilezését [24] klórecetsavval és fumársav monometil észterrel (**129,130**). A savakból N-hidroxiszukcinimiddel diciklohexil karbodiimid kondenzálószer alkalmazásával kapott aktív észtereket reagáltattuk az említett aminokkal. A C-7 – C-8 kettőskötést tartalmazó vegyületek dimetil formamidban PdO katalizátort alkalmazva tríciummal jelölhetők a C-7 – C-8 helyzetben. A radioaktív jelölt vegyületek esetében szintén megvalósítottuk az C-6 N-acilezést klórecetsavval és fumársav monometil észterrel. Ekkor az N-acilezésre a peptidkémiai használatos vegyes anhidrides módszert alkalmaztuk.

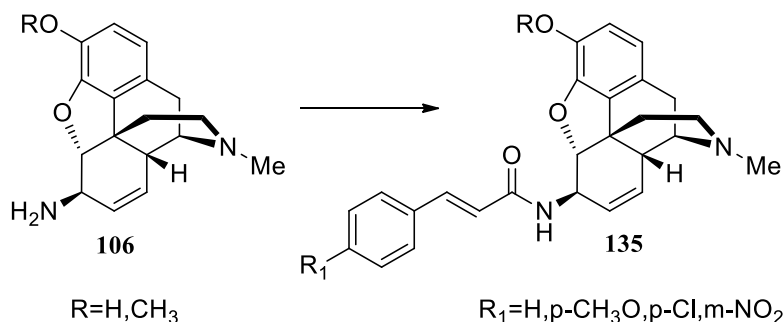


4.21. Számos N-acilezett amin előállítását is megvalósítottuk az aktívszteres (N-hidroxi-szukcinimid és diciklohexil-karbodiimid) módszerrel: 6β-naloxamint (**113** R = allil) és 6β-naltrexamint (**113** R = Cpm) acileztünk klórecetsavval és fumársav monometilészterrel [25]. Ezenkívül a megfelelő Δ 7,8 kettőskötést tartalmazó C-6β-aminokat is acileztük ugyanezen savkomponensekkel (**131**, **132**). A 6β-amino-morfin, a 6β-amino-N-propil-normorfin, a 6β-amino-N-allil-normorfin és a 6β-amino-14-hidroxi-morfin acilezett származékainak a biológiai vizsgálatáról is beszámoltunk. A vizsgált vegyületek főleg a μ opioid receptorhoz mutattak affinitást a δ receptoron gyakorlatilag inaktívak a receptorkötődési teszten. Ki kell emelni, hogy a 6β-amino-N-allil-normorfinból előállított amidok (**131** X = H, R = allil) a κ receptoron jelentős affinitást mutattak.

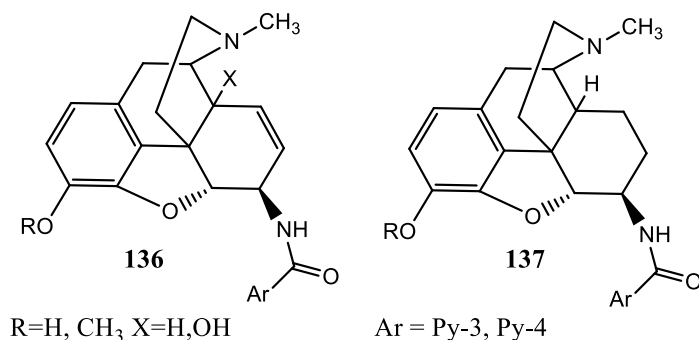


4.22. Vizsgáltuk a 6β-amino-6-dezoxi-morfin (**106** R = H), és a 6β-amino-6-dezoxi-kodein (**106** R = CH₃) N-acilezési reakcióit (**106** → **135**) aromás gyűrűben szubsztituált (p-klór, p-metoxi, p-trifluormetil és m-nitro) fahéjsav kloridokkal. A kodein származékok az acilezési reakciókban elsősorban a reakció-körülmények optimalásában játszottak szerepet, illetve az NMR spektrumok értékelésében modellként szolgáltak. A

morfin származékok hatásos fájdalomcsillapítók, a szubsztituálatlan C-6 fahéjsavamid (**135** R = H R₁ = H) légzésdeprimáló hatása sokkal kisebb a morfinhoz viszonyítva [26].

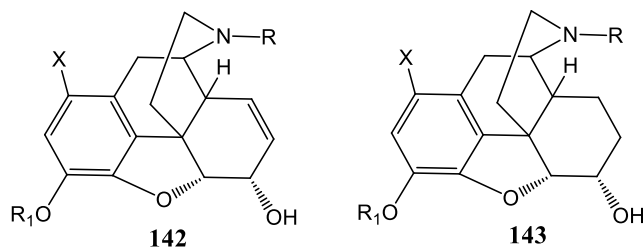


4.23. Szintetizáltuk a 6 β -amino-6-dezoxi-morfin (**106** R = H), a 6 β -amino-6-dezoxi-kodein (**106** R = CH₃), a 6 β -amino-6-dezoxi-14-hidroximorfin (**112**) és a 6 β -amino-6-dezoxi-dihidromorfin (**107**) C-6 amidjait (**136**, **137**) acilező szerként nikotinsav kloridot és izonikotinsav kloridot alkalmazva [27]. A farmakológiai vizsgálatok alapján a vegyületek tiszta opioid agonisták, a receptor kötési teszten μ opioid receptor szelektivitást mutattak, a κ és a δ receptoron gyenge affinitással rendelkeztek. A fájdalomcsillapító hatás tekintetében a 6 β -amino-6-dezoxi-dihidromorfinból előállított amidok (**137** R = H) voltak a leghatásosabbak. A hatás időtartama viszont szignifikáns növekedést mutatott.

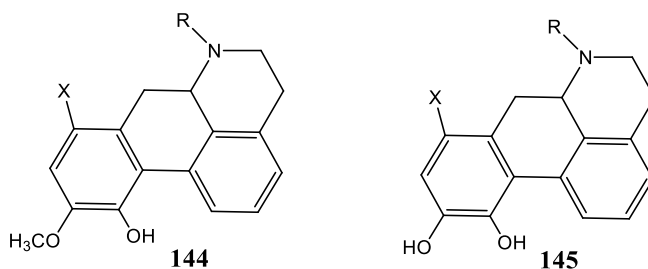


Halogén-szubsztituált apokodein és apomorfin analogonok szintézise kodein-apokodein átrendeződési reakcióval

4.24. A C-1 helyzetben halogénezett (Cl, Br) morfin és kodein származékokat valamint ezek 7,8-dihidroszármazékait (**142**, **143** R = CH₃) állítottuk elő: a sósavas és hidrogén bromidos sók hangyasavas oldatát hidrogén peroxiddal reagáltattuk, majd N-demetilizés (BrCN vagy klórhangyasav α -klóretilészter) után a norvegyületekből az N-allil és az N-propilnoranalogkat (**142**, **143**) nyertük. A vegyületek jelentős hányada új, korábban nem publikált vegyület [28]. A kodein és norkodein származékok metánszulfonsavas átrendeződésével a C-8 halogén szubsztituált apokodeinek (**144**) képződtek [29]. Az apomorfin származékokat (**145**) bór tribromidos O-demetilizéssel kaptuk. Kerülő úton előállítottuk az 1-brómtébaint melynek metánszulfonsavas átrendeződésével a 8-bróm-2-O-metil-morphotebain keletkezett.

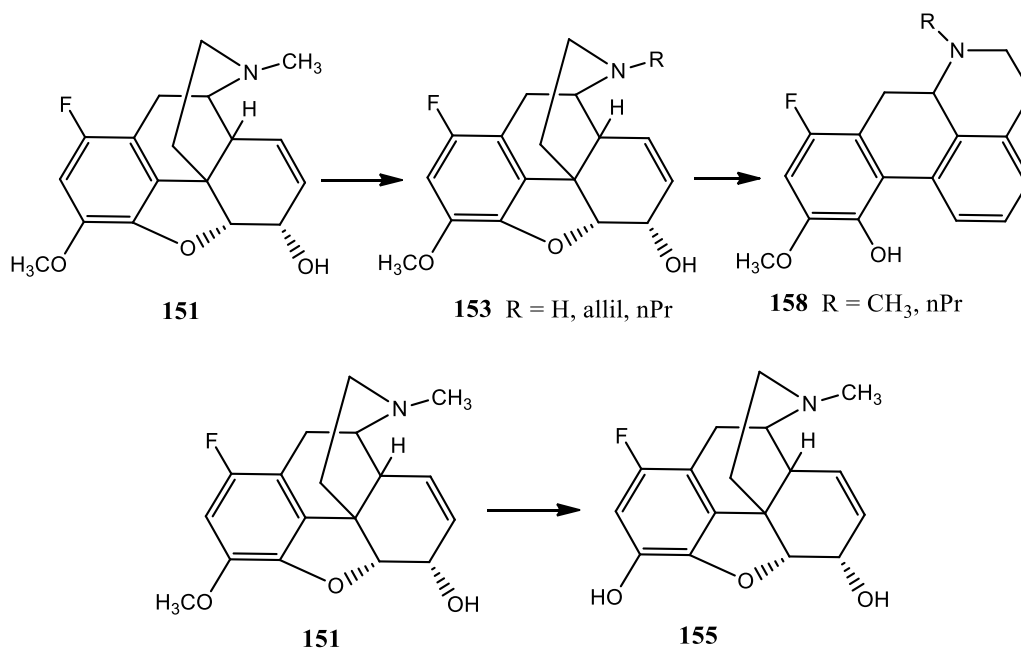


$X = \text{Cl, Br} \quad R_1 = \text{CH}_3, \text{H} \quad R = \text{H, allil, propil}$



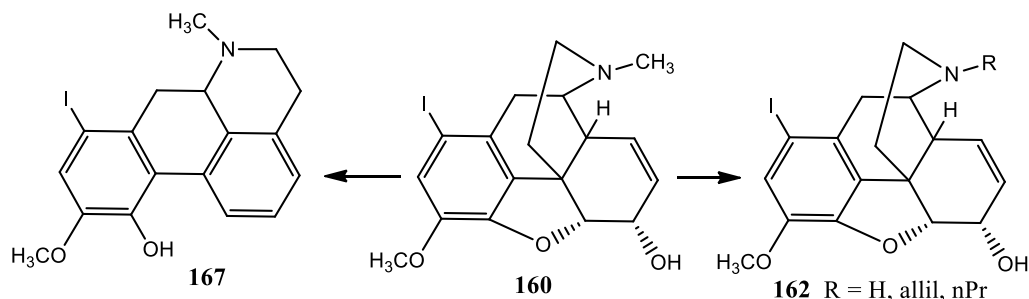
$X = \text{Cl, Br} \quad R = \text{H, CH}_3, \text{allil, Pr} \quad X = \text{Cl, Br} \quad R = \text{CH}_3, \text{allil, Pr}$

4.25. 1-Amino-kodeinből kiindulva megvalósítottuk az 1-fluor-kodein (**151**) és az 1-fluor-dihidrokodein szintézisét. Mindkét kodein származékot N-demetileztük és előállítottuk az N-alkil-szubsztituált norvegyületeket (**153**) [30]. A kodeinekből bór tribromidos O-demetilezéssel nyertük az 1-fluor-morfint (**155**) és az 1-fluor-dihidromorfint. Az 1-fluor-kodein metánszulfonsavas átrendeződése a 8-fluor-apokodeint (**158** $R = \text{CH}_3$) eredményezte, hasonló reakcióban kaptuk a 8-fluor-N-propilnorkodeint az 1-fluor-N-propilnorkodeinből.



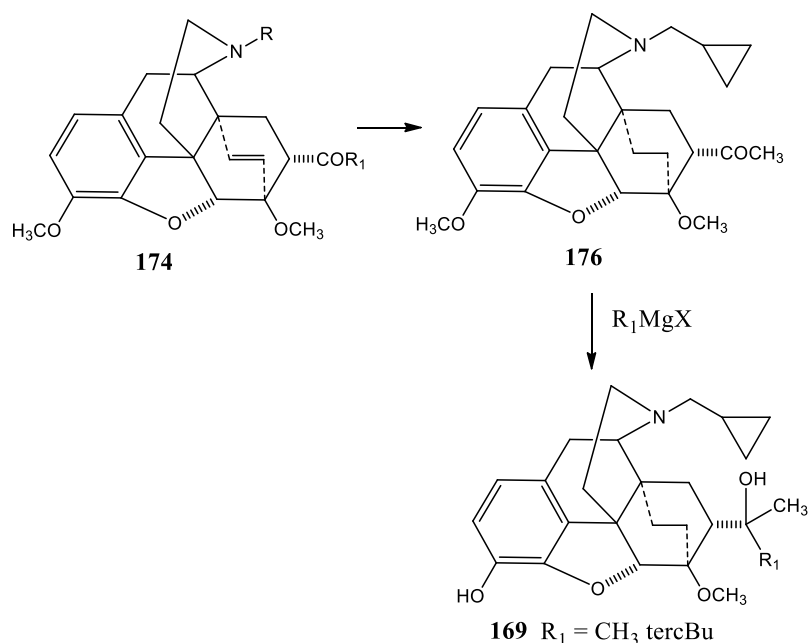
4.26. Preparatív léptékű szintézismódszert dolgoztunk ki az 1-jód-kodein (**160**) és az 1-jód-dihidrokodein előállítására, klóramin T-nátrium jodid vagy N-jód-szukcinimid reagensek alkalmazásával savas oldatban. Az 1-jód-kodeint és az 1-jód-dihidrokodeint N-demetileztük klórhangyasav α -klóretilészterrel és a norvegyületek N-alkilezésével N-allil és N-propil szubsztituált származékokat (**162**) kaptunk [31]. Az 1-jód-kodein és az

1-jód-dihidrokodein O-demetilezésével (BBr_3) előállítottuk az 1-jód-morfint és az 1-jód-dihidromorfint, illetve ezek acetilezésével a 3,6-diacetilezett analógokat. Az 1-jód-kodein metánszulfonsavas átrendeződése alacsony hozammal eredményezte a várt 8-jód-apokodeint (**167**), a reakcióban a főtermék az apokodein volt amely jódeliminációval képződött.

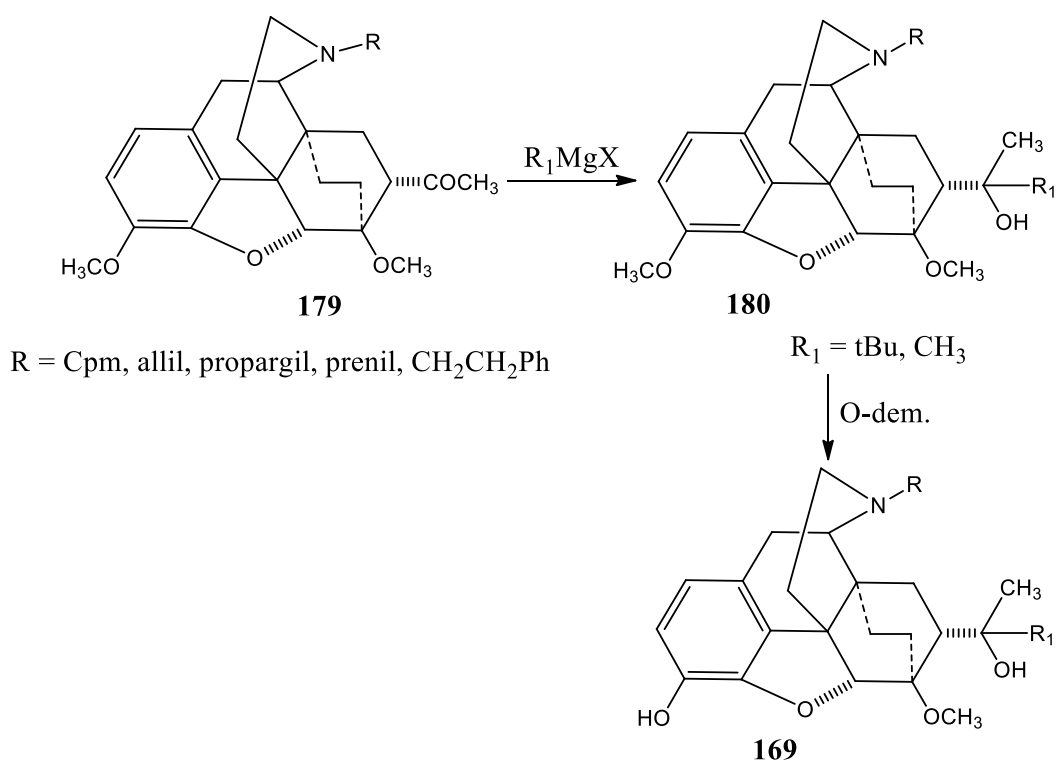


C gyűrűben áthidalt vegyületek szintézise morfinan diének Diels-Alder reakciójával

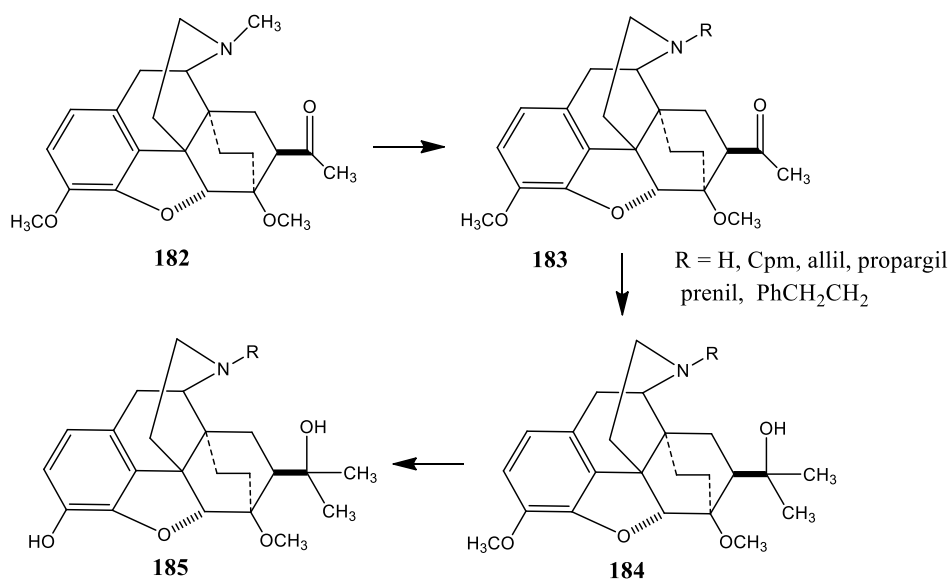
4.27. A buprenorfin és a diprenorfin szintézisére új eljárásokat dolgoztunk ki [32] N-formil-nortebainból és N-benzil-nortebainból kiindulva. Mindkét nortebain származékot akroleinnel és metil vinil ketonnal reagáltattuk, amikor a Diels-Alder adduktok (**174**) keletkeztek. Az N-benzil-nortebainon (**174** R = benzil $\text{R}_1 = \text{CH}_3$) katalitikus hidrogénezésével, új módszerrel egy lépésben jutottunk a dihidronortebainhoz, míg az N-formil-nortebainon (**174** R = CHO, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$) enyhe savas hidrolízise nortebainont (**174** R = H, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$) eredményezett. A dihidronortebainból ciklopropil metil bromiddal az N-ciklopropilmetil-dihidronortebainon (**176**) képződik, melynek Grignard reakciójában (metilmagnézium jodid és tercier butilmagnézium klorid) a C-20 tercier alkoholokat nyertük, és ezek O-demetilezésével kaptuk a célvegyületeket (**169** $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ diprenorfin, $\text{R}_1 = \text{tBu}$ buprenorfin).



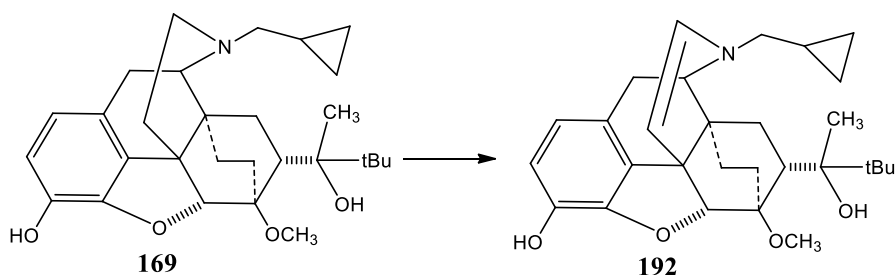
4.28. Dihidronorthevinonból (**179** R = H) számos új N-szubsztituált-dihidronorthevinont (allil, prenil, propargil, β -feniletíl) állítottunk elő és a C-7 α acetilsoport Grignard reakciójával (metilmagnézium jodid és tercier butilmagnézium klorid) a C-20 tercier alkoholokat (**180**) kaptuk [33]. A C-20 tercier alkoholok O-demetilezésével (kálium hidroxid – dietilén glikol, 210 °C) diprenorphin (**169** R = Cpm R₁ = CH₃) és buprenorphin (**169** R = Cpm, R₁ = tBu) analógokat kaptunk. Az O-demetilezésre kidolgoztunk egy új eljárást mely során toluolos oldatban diizobutil alumínium hidriddel O-demetileztünk (~ 80 %-os hozammal) szelektíven a C-3 pozícióban.



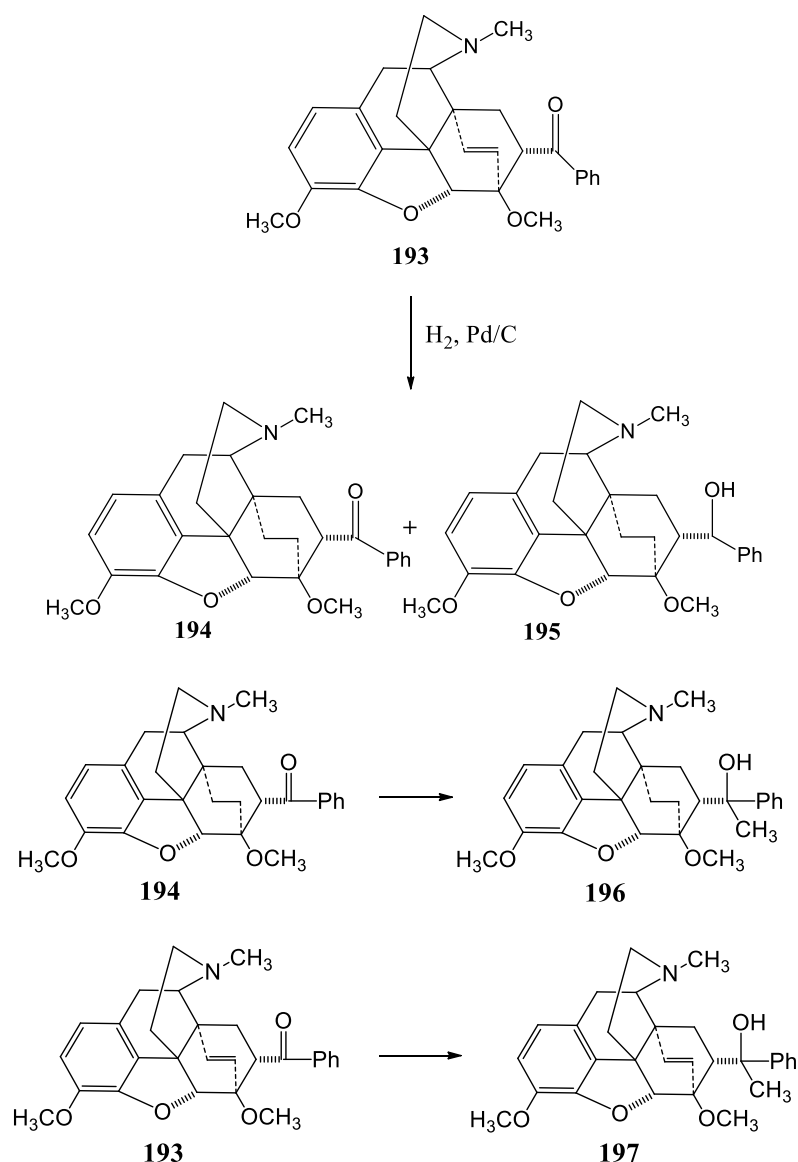
4.29. A tebainból metil vinil ketonnal képződő 7 α -thevinon és 7 β -thevinon elegy katalitikus hidrogénezésével dihidrothevinon (**179** R = CH₃) és 7 β -dihidrothevinon (**182**) keletkezik, melyek elválasztását a savanyú borkősavas sók frakcionált kristályosításával oldottuk meg. A 7 β -dihidrothevinonból kétféle szintézisúton előállítottuk a 7 β -diprenorphint (**185** R = Cpm). A 7 β -dihidrothevinont dietil azodikarboxiláttal N-demetileztük, (**183** R = H) a norvegyületet N-alkileztük ciklopropilmetil bromiddal (**183**). Ezután Grignard reakcióban metilmagnézium bromiddal kaptuk a tercier alkoholt (**184**) majd O-demetileztünk kálium hidroxid – dietilén glikol reagenssel. Az alternatív módszer szerint 7 β -dihidrothevinonból Grignard reakcióval kaptuk a C-20 tercier alkoholt, melyet bróm ciánnal N-demetileztünk, majd a ciánamid származékot hidrolizáltuk és a szekunder amint N-alkileztük ciklopropilmetil bromiddal. Végül a szokásos módon a C-3 helyzetben O-demetileztünk. További N-szubsztituált norszármazékokat (**183**) is előállítottunk különböző (allil, propil, propargil, dimetil allil, β -feniletíl) alkil bromidok alkalmazásával [34].



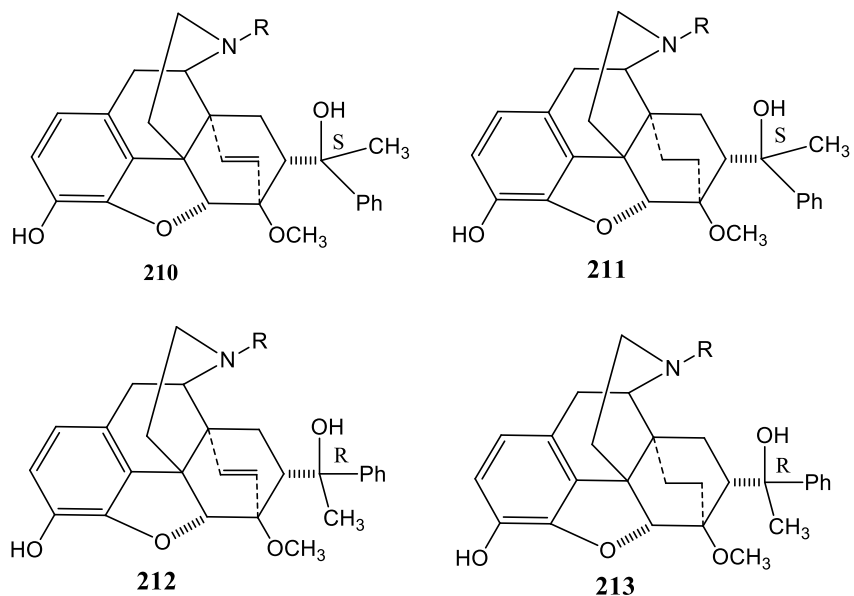
4.30. Kidolgoztuk a magas specifikus aktivitású tríciummal jelzett buprenorphin [35] szintézisét. A buprenorphint ecetsavban higany (II) oxiddal reagáltatva 15,16-didehidrobuprenorphin (**192**) képződik, melynek a szerkezetét az NMR spektrumra alapozva igazoltuk. A kettőskötést dimetil formamid oldószerben PdO – bárium szulfát katalizátor alkalmazásával telítettük tríciummal, a jelzett vegyület specifikus aktivitása 63,6 Ci/mmol, a vegyület radiokémiai tisztasága > 95%. A 15,16-T₂-buprenorphine az opioid receptorok tanulmányozásában kiemelt fontosságú.



4.31. A tebainból fenil-vinil ketonnal előállított Diels-Alder addukt a nepenthon (**193**) melynek vizsgáltuk a katalitikus hidrogénezését [36]. A reakcióban a dihidronepenthon (**194**) mellett az oxocsoport redukciójával dihidronepenthol (**195**) szekunder alkohol melléktermék is képződött. A szekunder alkohol 20S abszolút konfigurációjú, és ugyanez a vegyület képződik a dihidronepenthon és nátrium bórhidrid reakciójában. Több lépése szintézissel előállítottuk a diasztereomer 20R szekunder alkoholt is. A diasztereomer szekunder alkoholok abszolút konfigurációját NOE differencia mérések segítségével határoztuk meg. A nepenthon és a dihidronepenthon reakciója metilmagnézium joddal a 20R terciér alkoholokhoz (**196** és **197**) vezetett, majd mindkét vegyületet O-demetileztük a kálium hidroxid – dietilén glikol (210 °C) reagenssel.

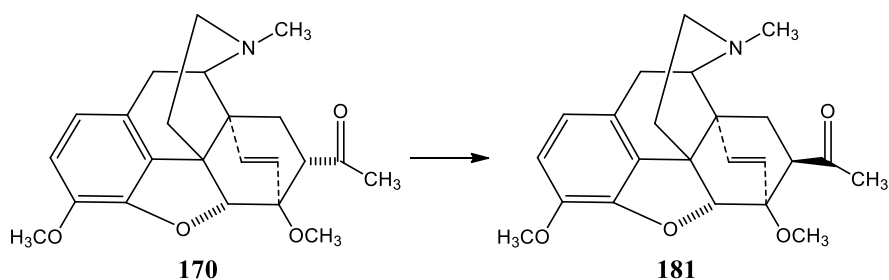


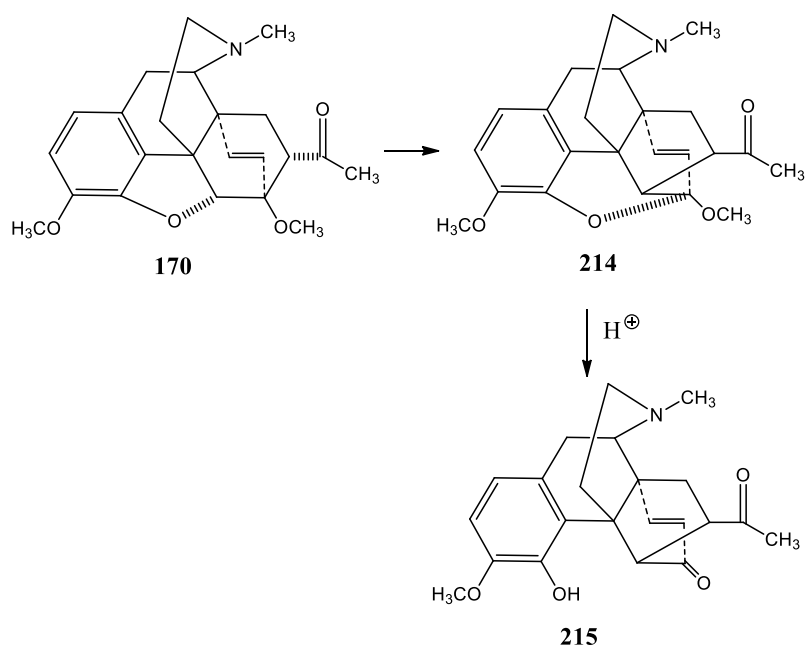
4.32. Nepenthonból és dihidronepenthonból metilmagnézium jodiddal (**197**, **196**) illetve thevinonból és dihydrothevinonból fenilmagnézium bromiddal (**171**, **201**) előállítottuk a C-20R valamint a C-20S diasztereomer tercier alkoholokat, melyek C-3 O-demetilezésével (kálium hidroxid – dietilén glikol) kaptuk az oripavin származékokat [37]. A fent említett négy C-7 ketont N-demetileztük dietil azodikarboxiláttal majd N-alkilezés után Grignard reakcióban képződő C-20 tercier alkoholokat O-demetileztük és az N-szubsztituált nororipavinokhoz (**210**, **211**, **212**, **213**) jutottunk. A C-20 diasztereomer tercier alkoholok N-demetilezhetők brómcíánnal, majd a ciánamid származékot hidrolizáltuk (kálium hidroxid – dietilén glikol) a kapott norvegyületeket N-alkileztük és végül a szokásos módon C-3 pozícióban O-demetilezve jutottunk el az oripavin származékokhoz. A vegyületek biokémiai vizsgálata során több esetben szignifikáns μ opioid receptor szelektivitást tapasztaltunk.



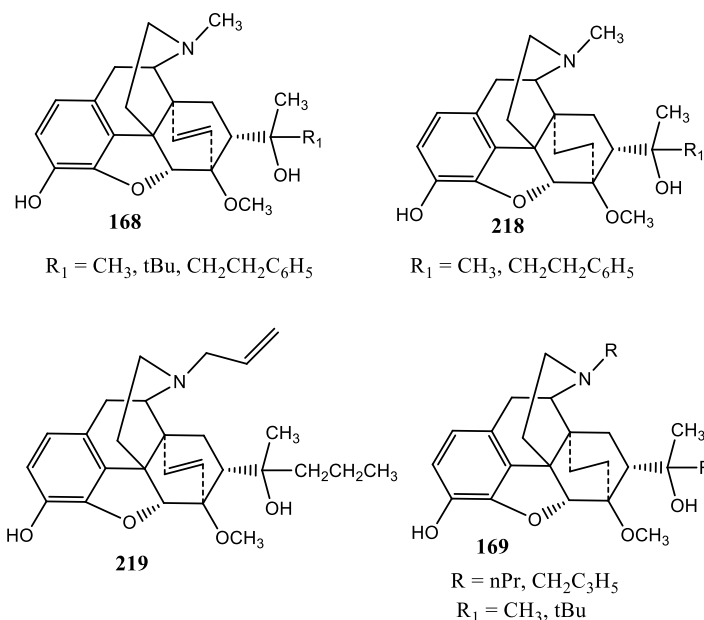
R = Cpm, nPr, allil, prenil, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}$, PhCH_2CH_2

4.33. Vizsgáltuk a thevinon (**170**) és a dihidrothevinon (**178**) izomerizációs reakcióit a β -thevinon (**181**) és a β -dihidrothevinon (**182**) előállítása céljából [38]. Acetonitril oldószerben 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en gyenge nukleofil karakterű bázist alkalmazva egyensúlyi elegy képződött, ahol az α/β arány 80 / 20. Figyelemre méltó, hogy tiszta β -thevinonból végezve az izomerizációt az egyensúlyi elegyben az α/β arány 65,5 –/12,5 és 22% izothevinon (**214**) is keletkezett. A nepenthonból (**193**) csak az átrendeződéssel képződő termék az izonepenthon (**216**) keletkezett, míg a dihydronepenthon (**194**) esetén az egyensúlyi izomer elegyben az α/β arány 80 / 20. A tebainból akroleinnel Diels-Alder reakcióban előállított 7α -formil adduktból csak az izo-termék keletkezett, 7β -izomer nem volt kimutatható.



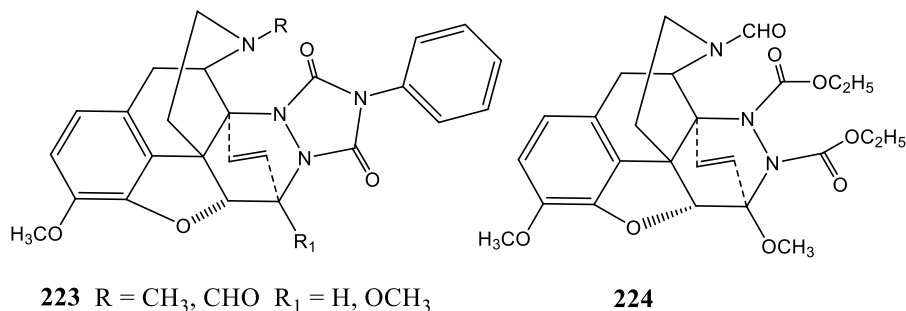


4.34. Számos 6,14-endo etheno (ethano)-7-szubsztituált oripavin C-3 danzilszármazékát állítottuk elő, ez a vegyülettípus intenzív fluoreszcens tulajdonságú és az analitikai meghatározások során jelentős [39]. A vegyületek szerkezetét az NMR és tömegspektrumok alapján igazoltuk, illetve tanulmányoztuk a kromatográfiás (VRK és HPLC) paramétereket. A kiindulási vegyületek a diprenorphin (**169**), a buprenorphin (**169**), a 20-metil-orvinol (**168**), a 20-metil-dihidrorvinol (**218** $R_1 = \text{CH}_3$), a 20S-tercier butil orvinol (**168** $R_1 = \text{tBu}$), az N-propil-norbuprenorphin (**169** $R = \text{nPr}$ $R_1 = \text{tBu}$), az N-allil-noretorphin (**219**), a C-20R feniletil orvinol (**168** $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ PEO) és a C-20R feniletil dihidrorvinol (**218** $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

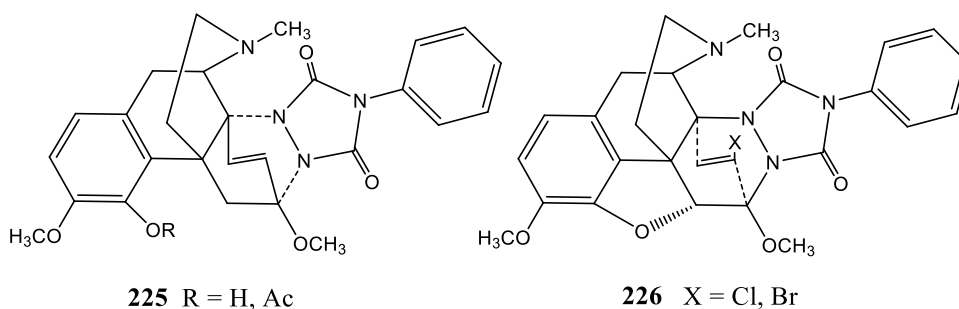


4.35. Tanulmányoztuk morfinan Δ 6,8-dién szerkezetű vegyületek [4+2] Diels-Alder cikloaddíciós reakcióit [40] a reaktív dienofil 4-fenil-4H-1,2,4-triazolin-3,5-dionnal (PTAD). Előállítottuk a tebain, az N-formil-nortebain, a 6-demethoxitebain és a 7-halogeno-(Cl, Br)-demetoxitebainok Diels-Alder endo-adduktjait (**223**), melyek a

diénrendszer β -oldali támadásával keletkeztek. A szerkezetvizsgálatokhoz modellvegyületként előállítottuk az N-formilnortebainból és dietil azodikarboxilátból képződő cikloadduktot (**224**) is. A 7-halogeno-demetoxitebainokból kapott adduktokban (**226**) a halogénatom az endoetheno kettőskötésen helyezkedik el. A β -dihidrotebain reakciójában **exo-addukt** (**225**) képződését figyeltük meg. A vegyületek szerkezetét NMR mérésekkel (NOE effektus) igazoltuk.

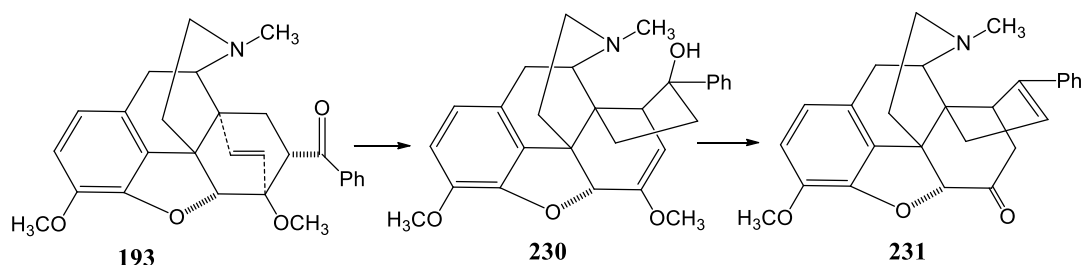


A tebainból és az N-formilnortebainból előállított PTAD adduktok tömegspektrumainak (EI vagy thomospray TSP technikák) analízise arra utalt, hogy a retro Diels-Alder reakció végbemegy a spektrométerben. A preparatív termikus reakcióban a kiindulási diének gyenge (< 20 – 30%) hozamokkal képződtek, viszont gyenge nukleofil karakterű bázisokkal poláros aprotikus oldószerben már jó hozamok érhetők el. Eredményeink az **első példák** a szakirodalomban **morfinan diének aduktjainak retro Diels-Alder reakciójára**.

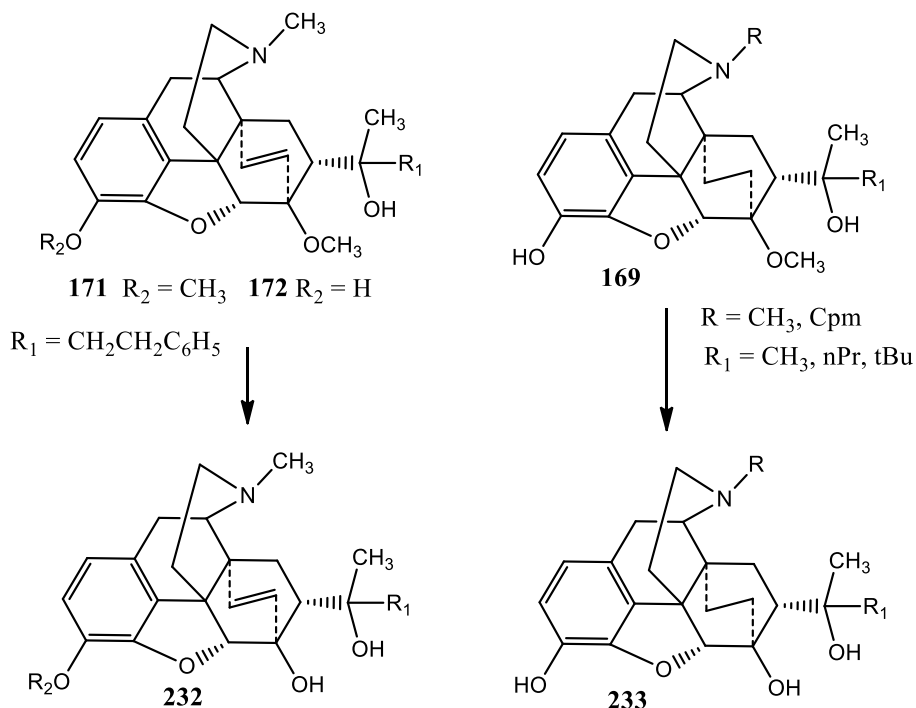


A retro Diels-Alder reakciókban a bázikus reagensektől függően kétféle átrendeződött terméket izoláltunk.

4.36. Tanulmányoztuk a nepenthon [41] reakcióit króm (II) komplexekkel semleges vizes közegben. Elvben a nepenthon 6,14-endoetheno kettőskötés telítésével illetve az oxocsoport redukciójával számolhatunk a króm (II) reagensek alkalmazásával. A $[\text{Cr}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})_3]$ komplex alkalmazásával a nepenthon oxocsoportja redukálható ($\text{pH} = 6,1$) és a kemoszelektív redukcióban 20-R-nepenthol képződik. A C-20 királis centrum konfigurációját NMR mérésekkel (2D COSY és NOE) bizonyítottuk. A $\text{Cr}(\text{EDTA})^{2+}$ komplex és nepenthon (**193**) reakciójában ($\text{pH} = 5,5$) az oxocsoport redukciója mellett a C-6 – C-7 kötés felnyílásával egy C-6 enol metiléter szerkezetű vegyület (**230**) keletkezett, melynek a szerkezetét az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok analízisével, illetve Röntgen krisztallográfiás mérésekkel igazoltuk. Az enoléter híg sósavas melegítéssel hidrolizál, ugyanakkor az eredeti C-20 szekunder alkoholból vízkilépéssel kettőskötés alakul ki (**231**). A $\text{Cr}(\text{EDTA})^{2+}$ komplex és nepenthon között végbement reakció mechanizmusára egy lehetséges magyarázatot adtunk.



4.37. Előállítottuk több 6,14-endo-etheno(ethano)-orvinol C-6 helyzetben O-demetilezett származékát. Vizsgáltuk a diprenorphin (**169**), a buprenorphin (**169**), a dihidroetorphin (**169**), a C-20-feniletíl-thevinol (**171** $R_2 = \text{CH}_3$ PET) valamint ennek C-3 O-demetilezett származékának (**171** $R_2 = \text{H}$, PEO) a reakcióit lítium aluminium hidriddel tetrahydrofuran-széntetraklorid oldószerkeletben. A C-6 hidroxiszármazékokat (**232** és **233**) 67 – 91 %-os hozammal nyertük, valamennyi anyagról részletes ^1H - és ^{13}C - NMR spektrális elemzést végeztünk. A 6-O-demetil-buprenorphine kivételével valamennyi vegyület új anyag. A C-6-hidroxi PET (**232** $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2$ $R_2 = \text{CH}_3$) dimetil formamidban nátrium hidriddel történő deprotonálással O-alkilezhető β -brómetil fluoriddal és a PET C-6- β -fluoretil éter képződik. Ez a reakció alkalmas a ^{18}F izotóppal történő jelölésre [42].



5. Az eredmények hasznosítása, alkalmazása

A tézisekben bemutatott munka fontos célja új farmakológiailag hatásos vegyületek előállítása volt, melyben kémiai alapkutatót végeztünk, új szintézismódszereket dolgoztunk ki, vagy ismert eljárásokat terjesztettünk ki morfinvázas vegyületek előállítására. A kidolgozott szintézisekre alapozva számos új vegyületcsoport előállítását valósítottuk meg, melyek farmakológiai és biokémiai vizsgálata lehetővé tette a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás összefüggéseinek a tanulmányozását. Az eredmények hasznosítása lehet már az is, ha más kutatócsoportok is alkalmazzák a

kidolgozott szintézis módszereket. Ennek példái – többek között - a Mitsunobu reakcióval előállított C-6 ftálimido vegyületek, illetve az ezekből kapott C-6 aminok további reakciói. A Mitsunobu reakciót több kutatócsoport alkalmazta a C-6 aminok előállítására illetve az aminok N-acilezésére, a 6-dezoxi-6 β -amino-morfin mint hapten molekula optimális szerkezetének bizonyult a heroin ellenes vakcina kifejlesztésekor.

Morfin vázas prekurzorokat szintetizáltunk amely lehetővé tette a tríciummal jelzett magas specifikus aktivitású δ opioid receptor antagonistá naltrexon indol (NTI) és a κ opioid receptor antagonistá Norbinaltorphimine (NORBNI) előállítását.

A morfinból előállítottuk a C-3 és C-6 glükozidokat, melyeket korábban kimutattak, mint új morfin metabolitokat. Velünk egy időben egy ausztrál kutatócsoport is publikálta a morfin C-3 glükozid szintézisét.

Vizsgáltuk a kutatómunka során szintetizált agonista és antagonistá hatású vegyületek fizikai kémiai tulajdonságait a farmakológiai hatás és a farmakokinetikai tulajdonságok figyelembevételével. Tanulmányoztuk a tebainból Diels-Alder reakciókban előállított új vegyületek hatás-szerkezet összefüggéseit, több vegyület esetén figyelemre méltó μ -receptor szelektivitást tapasztaltunk. Emellett a buprenorphin és a diprenorphin szintézisére több szabadalmaztatott eljárást dolgoztunk ki. Morfinan 6, 8,-diének és azadienofilek Diels-Alder reakcióiban képződő adduktok esetén a szakirodalomban elsőként valósítottunk meg retro Diels-Alder reakciót.

Az előállított vegyületek között több olyan is volt, mely kiemelkedő farmakológiai hatásának bizonyult, és mint ilyen gyógyszerfejlesztési hasznosíthatósággal bír. A morfin C-14-O-metilszubsztituált analogonja egy magas hatáserősségű és hatékonyságú (efficacy) opioid, amely az in vivo farmakológiai profilja valamint μ -receptor szelektivitás tekintetében is hatásosabb, mint a morfin nem mellesleg pedig hatásos vegyület a perifériális opioid receptorokon. A 14-O-metilmorfin C-6 szulfátésztere szintén hatásos fájdalomcsillapító a perifériális opioid receptoron, annak ellenére, hogy permanens töltéssel rendelkezik, parenterális adagolás esetén is hatásosabb, mint a morfin. A naloxonból és naltrexonból előállított C-14 szulfátészterek opioid antagonistá hatást mutatnak a perifériális opioid receptoron.

6. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

[1] Varga, É.; Tóth, G.; Benyhe, S.; Hosztafi, S.; Borsodi, A. Life Sciences **1987**, 40, 1579-1588.

[2] Borsodi, A.; Varga, É.; Tóth, G.; Hosztafi, S. NIDA Res. Mon. Ser., **1986**, 75, 220-223.

[3] Hosztafi, S.; Szilágyi, L.; Makleit, S.; Tóth, G. Magy. Kém. Foly. **1988**, 94, 121-126.

[4] Hosztafi, S.; Szilágyi, L.; Makleit, S.; Tóth, G. Acta Chim. Hung. **1990**, 127, 9-19.

[5] Krizsán, D.; Varga, É.; Hosztafi, S.; Benyhe, S.; Szücs, M.; Borsodi, A. Life Sciences **1991**, 48, 439-451.

- [6] Gergely, A.; Gyimesi-Forrás, K.; Horváth, P.; Hosztafi, S.; Kökösi, J.; Nagy, P.I.; Szász, Gy.; Szentesi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 2555-2564.
- [7] Somogyi, L.; Szabó, Z.; Hosztafi, S. *Liebigs Ann.*, **1995**, 1393-1395.
- [8] Tóth, G.; Ötvös, F.; Hosztafi, S. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 2274-2278.
- [9] Marki, A.; Ötvös, F.; Toth, G.; Hosztafi, S.; Borsodi, A. *Life Sciences* **2000**, 66, 43-49.
- [10] Rónai, A. Z.; Gyires, K.; Schmidhammer, H.; Hosztafi, S.; Borsodi, A.; Spetea, M.; Friedmann, T.; Riba, P.; Fürst, Z. *Medical Science Monitor*, **1997**, 3, 1-5.
- [11] Spetea, M.; Nevin, S. T.; Hosztafi, S.; Ronai, A. Z.; Toth, G.; Borsodi, A. *Neurochem. Research*, **1998**, 23, 1211-18.
- [12] Béni, Sz.; Tóth G.; Noszál B.; Hosztafi S. *Monats. für Chem.* **2012**, 143, 1431-1440.
- [13] Hosztafi, S.; Köhegyi, I.; Simon, C.; Fürst, S. *Arzneim. Forsch.* **1993**, 43, 2100-2103.
- [14] Váradi, A.; Gergely, A.; Béni, Sz.; Jankovics, P.; Noszál, B.; Hosztafi, S. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* **2011**, 42, 65-72.
- [15] Lackó, E.; Váradi, A.; Rapavi, R.; Zádor, F.; Riba, P.; Benyhe, S.; Borsodi, A.; Hosztafi, S.; Timár, J.; Noszál, B.; Fürst, S.; Al-Khrasani, M. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 4699-4707.
- [16] Zádor, F.; Király, K.; Váradi, A.; Balogh, M.; Fehér, A.; Kocsis, D.; Erdei, A.I.; Lackó, E.; Zádori, Z.S.; Hosztafi, S.; Noszál, B.; Riba, P.; Benyhe, S.; Fürst, S.; Al-Khrasani, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 809, 111-121.
- [17] Hosztafi S. *Magyar Kémikusok Lapja* **2015**, 70, 40-42.
- [18] Váradi, A.; Lévai, D.; Tóth, G.; Horváth, P.; Noszál, B.; Hosztafi, S. *Monats. für Chem.* **2013**, 144, 255-262.
- [19] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 913-921.
- [20] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Heterocycles* **1994**, 38, 1347-1354.
- [21] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9757-9768.
- [22] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6475-6478.
- [23] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *J. Chem. Research(S)* **1997**, p.437. *J. Chem. Research (Miniprint)* p. 2734-2742.
- [24] Ötvös, F.; Tóth, G.; Lovas, S.; Simon, C.; Hosztafi, S. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 133-136.

- [25] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Márki, Á.; Benyhe, S.; Borsodi, A. *Med. Chem. Res.* **1997**, 7, 251-258.
- [26] Váradi, A.; Hosztafi, S.; Le Rouzic, V.; Tóth, G.; Urai, Á.; Noszál, B.; Pasternak, G. W.; Grinnell, S. G.; Majumdar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 786-789. Supplementary material 8 pages.
- [27] Urai, A.; Váradi, A.; Szöcs, L.; Komjáti, B.; Le Rouzic, V.; Hunkele, A.; Pasternak, G. W.; Majumdar, S.; Hosztafi, S. *MedChemComm.* **2017**, 8, 152-157. Supplementary material 5 pages
- [28] Hosztafi, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 3031-3045.
- [29] Hosztafi, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3909-3918.
- [30] Hosztafi, S.; Marton, J.: *Chemical Papers* **2016**, 70, 973-982.
- [31] Hosztafi, S.; Kraszni, M.; Toth, G.; Marton, J. **2018**, 15, 1012-1020.
- [32] Marton, J.; Szabó, Z.; Hosztafi, S. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 915-919
- [33] Marton, J.; Hosztafi, S.; Berényi, S.; Simon, C.; Makleit, S. *Monats. für Chem.* **1994**, 125, 1229-1239.
- [34] Marton, J.; Miklos, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 829-848.
- [35] Ötvös, F.; Hosztafi, S.; Simon, C.; Tóth, G. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, 36, 79-83.
- [36] Marton, J.; Szabó, Z.; Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1653-1656.
- [37] Marton, J.; Simon, C.; Hosztafi, S.; Szabó, Z.; Márki, A.; Borsodi, A., Makleit, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 369-382.
- [38] Marton, J.; Garadnay, S.; Szabó, Z.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1234-38.
- [39] Marton, J.; Kovács, M.; Filep, J.; Hosztafi, S.; Garadnay, S.; Makleit, S. *Acta Pharm. Hung.* **1999**, 69, 218-223.
- [40] Marton, J.; Szabó, Z.; Csorvássy, I.; Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2449-2464.
- [41] Micskei, K.; Gyarmati, J.; Kovacs, G.; Makleit, S.; Simon, C.; Szabo, Z.; Marton, J.; Hosztafi, S.; Reinke, H.; Drexler, H.-J. *Eur.J.Org.Chem.* **1999**, p. 149-153.
- [42] Szűcs, E.; Marton, J.; Szabó, Z.; Hosztafi, S.; Kékesi, G.; Tuboly, G.; Bánki, L.; Horváth, Gy.; Szabó, P.T.; Tömböly, Cs.; Varga, K.Zs.; Benyhe, S.; Ötvös, F.:
Synthesis, pharmacological characterization and in silico pharmacological profile

modelling of highly potent orvinol and thevinol derivatives. Közlésre elfogadva 2012 febr. 12. Eur. J. Med. Chem. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112145

Az eredmények hasznosítása, az előállított vegyületek analitikai kémiai és farmakológiai vizsgálata

[43] Visky, D.; Kraszni, M.; Hosztafi, S.; Noszál, B. Helvetica Chimica Acta **2000**, 83, 364-72.

[44] Visky, D.; Kraszni, M.; Hosztafi, S.; Noszál, B. Chromatographia **2000**, 51, 294-300.

[45] Szócs, L.; Orgován, G.; Tóth, G.; Kraszni, M.; Gergo, L.; Hosztafi, S.; Noszál, B. Eur. J. Pharmaceut. Sci. **2016**, 89, 105-114.

[46] Mazak, K.; Hosztafi, S.; Noszál, B.: Species-specific lipophilicity of morphine antagonists. Eur. J. Pharmaceut. Sci. **2015**, 78, 1-7.

[47] Mazak, K.; Hosztafi, S.; Kraszni, M.; Noszál, B. J. Pharmaceut. Biomed. Anal. **2017**, 135, 97-105.

[48] Szentesi, A.; Gergely, A.; Horváth, P.; Hosztafi, S.; Szász Gy. Anal. Bioanal. Chem. **2002**, 374, 427-431.

[49] Kalasz, H.; Dolesal, R.; Tekes, K.; Magyar, K.; Csermely, T.; Hosztafi, S. J. Planar Chrom. – Modern TLC **2015**, 28, 126-132.

[50] Benyhe, S.; Hoffmann, G.; Varga, É.; Hosztafi, S.; Tóth, G.; Borsodi, A.; Wollemann, M. Life Sciences **1989**, 44, 1847-1857 (1989)

[51] Fürst, S.; Borsodi, A.; Friedmann, T.; Hosztafi, S. Pharm. Research **1992**, 25(Suppl.2), 31-32.

[52] Fürst, S.; Friedmann, T.; Hosztafi, S. Res. Commun. in Substances of Abuse. **1993**, 14, 47-65.

[53] Fürst, S.; Friedmann, T.; Hosztafi, S.; Borsodi, A. Regulatory Peptides **1994**, 53, Suppl 1 S105-S106.

[54] Borsodi, A.; Ötvös, F.; Tóth, G.; Hosztafi, S.; Simon, Cs.; Benyhe, S. European Neuropsychopharmacology **1996**, 6, (Suppl 3) 146-47.

[55] Gilbert, A.; Hosztafi, S.; Mahurter, L.; Pasternak, G.W. Eur. J. Pharmacol. **2004**, 492, 123-30.

[56] Khalefa, B.I.; Mousa, S.A.; Lacko, E.; Hosztafi, S.; Riba, P.; Schafer, M.; Ferdinandy, P.; Fürst, S.; Al-Khrasani, M. Eur. J. Pharmacol. **2013**, 713, 54-57.

[57] Lackó, E.; Riba, P.; Giricz, Z.; Váradi, A.; Cornic, L.; Balogh, M.; Király, K.; Csekő, K.; Mousa, S.A.; Hosztafi, S.; Schäfer, M.; Zádori, Z.S.; Helyes, Zs.;

Ferdinandy, P.; Fürst, S.; Al-Khrasani, M. J. Pharmacol. Exp. Therap. **2016**, 359, 171-181.

[58] Zádor, F.; Balogh, M.; Váradi, A.; Zádori, S. Z.; Király, K.; Szűcs, E., Varga, B., Lázár, B.; Hosztafi, S.; Riba, P.; Benyhe, S.; Fürst, S.; Al-Khrasani, M. Eur. J. Pharmacol. **2017**, 814, 264-273.

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó összefoglaló közlemények

[59] Hosztafi, S.; Friedmann, T.; Fürst, Zs. Acta Pharm. Hung. **1993**, 63, 335-349.

[60] Fürst, S.; Hosztafi, S. Acta Physiologica Hungarica **2008**, 95, 3-44.

[61] Fürst, S.; Hosztafi, S.; Friedmann, T. Curr. Med. Chem. **1995**, 1, 423-440.

[62] Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S. J. Heterocycl. Chem. **1997**, 34, 349-365.

[63] Kalász, H.; Petroianu, G.; Hosztafi, S.; Darvas, F.; Csermely, T.; Adeghate, E.; Siddiq, A.; Tekes, K. Mini Reviews in Medicinal Chemistry **2013**, 13, 1560-1563.

[64] Mazák, K.; Hosztafi, S.; Rácz, A.; Noszál, B. Mini Reviews in Medicinal Chemistry **2009**, 9, 984-995.

[65] Mazák, K.; Noszál, B.; Hosztafi, S. Curr. Med. Chem. **2017**, 24, 3633-3648.